Aus der II. Medizinischen Klinik und -Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Ehem.Direktor: Professor Dr. med. Gotthard Schettler

EXPERIMENTELLE STUDIE

über das Verhalten des Gesamtserumcholesterinspiegels bei stoffwechselmässig ausreichend eingestellten Diabetikern unter Verabreichung von polyensäurereichem Sonnenblumenöl ohne und mit „EPL" - Zusatz.

———

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

———

Vorgelegt von:
Schmidt, Herta-Ruth, geb. Fuleda,
aus Berlin.

1965

Aus der II. Medizinischen Klinik und -Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Ehem.Direktor: Professor Dr. med. Gotthard Schettler

EXPERIMENTELLE STUDIE

über das Verhalten des Gesamtserumcholesterinspiegels bei stoffwechselmässig ausreichend eingestellten Diabetikern unter Verabreichung von polyensäurereichem Sonnenblumenöl ohne und mit „EPL" - Zusatz.

ACAD.
LUGD. BAT.
BIBL.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von:
Schmidt, Herta-Ruth, geb. Fuleda,
aus Berlin.

Dekan: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke
Referent: Professor Dr. med. Gotthard Schettler
Korreferent: Professor Dr. med. Klaus Holldack

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 11. Februar 1965.

A) Einführung.

B) Heutige Kenntnisse über den Cholesterinstoffwechsel, polyensäurereiche Diät, die essentiellen Phospholipide und Diabetes mellitus.

I) Cholesterin als Substanz.
   a) Chemisch.
   b) Physiologie (Resorption, Synthese, Schicksal).

II) Abhängigkeit des Serumcholesterins
   a) von endogenen Faktoren.
      1) Normalwerte.
      2) Alter.
      3) Geschlecht.
      4) Konstitution.
      5) Rasse.
   b) von exogenen Faktoren.
      1) Stress.
      2) Muskeltätigkeit.
      3) Nikotin.
      4) Ernährung.
   c) Endokrine Einflüsse.
   d) Erkrankungen mit Veränderungen des Cholesterinspiegels.
      1) Passagere Hyperlipämien.
      2) Essentielle familiäre xanthomatöse Hypercholesterinämie.
      3) Symptomatische Hyperlipämien.
      4) Arteriosklerose.
      5) Krankheiten, die zur Erniedrigung des Cholesterinspiegels führen.

III) Cholesterinspiegelsenkende Pharmaka.

IV) Cholesterinspiegelsenkende diätetische Maßnahmen.
   a) Beeinflussung des Cholesterinspiegels durch unterschiedliche Kalorienzufuhr.
   b) Beeinflussung der Cholesterinkonzentration durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren.
      1) Definition der Polyensäuren und ihr Vorkommen.

2) Besprechung der essentiellen Fettsäuren mit wahrscheinlichem Wirkungsmechanismus und Schätzung des täglichen Aufnahmebedürfnisses.
3) Grundsätzliche Gegenüberstellung von essentiellen Fettsäuren und Polyensäuren.
4) Experimentelle Untersuchungen über den cholesterinspiegelsenkenden Effekt von polyensäurereichen Pflanzenölen sowie Polyensäuren als Reinsubstanz.
5) Hypothesen über den cholesterinspiegelsenkenden Wirkungsmechanismus der Polyensäuren.
6) Diskussion über die Rolle der Polyensäuren im Arteriosklerosegeschehen.
7) Besprechung der Wirksamkeit des Sitosterins hinsichtlich einer Beeinflussung des Cholesterinspiegels.

V) Die essentiellen Phospholipide.
VI) Krankheitsbild des Diabetes mellitus
a) Diabetische Hyperlipämien.
b) Abhängigkeit der Serumlipide von speziell bei Diabetikern auftretenden Faktoren.
c) Pathogenese der diabetischen Hyperlipämie.
d) Angiopathia diabetica.

C) Experimenteller Teil.
I) Versuchsanordnung.
a) Gewinnung der Versuchspersonen.
b) Gesichtspunkte der Auswahl.
c) Dauer der allgemeinen und individuellen Beobachtungszeit.
d) Zahl der erfaßten Probanden.
e) Personenverteilung auf die einzelnen Testabschnitte.
f) Ausgangsbedingungen und allgemeine Grundbedingungen während der Beobachtungszeit.
g) Beschaffenheit des verabreichten Fettes sowie Art und Dosierung der Ölverabreichung.

II) Cholesterin-Bestimmungsmethode.
- a) Prinzip.
- b) Farbablauf.
- c) Spezifität.
- d) Erfassung des Cholesterins.
- e) Arbeitsgang.
- f) Ausschaltung von Fehlerquellen.

D) Ergebnisse.

I) Stationäre Behandlung.
- a) Prozentuale Berechnung mit Tabellenerklärung.
- b) Statistische Berechnung.

II) Ambulante Behandlung.
- a) Prozentuale Berechnung und Tabellenerklärung.

E) Besprechung der Ergebnisse.

I) Stationäre Behandlung.
- a) Prozentuale Berechnung.
- b) Statistische Berechnung.

II) Ambulante Behandlung.
- a) Prozentuale Berechnung.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546516_0087

A) Einführung.

Die großartige Leistung der Entdeckung und therapeutischen Anwendung des Insulins, womit überhaupt erst eine Lebenserhaltung der Diabetiker möglich wurde, zeigt deutlich die therapeutischen Grenzen, indem jetzt mit zunehmender Krankheitsdauer schwerwiegende meist spezifisch diabetische arteriosklerotische Komplikationen die Krankenhäuser füllen und mit ihren Folgen die Haupttodesursache des Diabetikers bilden.

Seit der Entdeckung des Cholesterins ist diese Substanz mit der Arteriosklerose in Beziehung gebracht worden. Heute können durch epidemiologische Studien, Tierexperimente, Untersuchungen der Blutfette bei Gefäßkranken und Analysen menschlicher Arterien Analogieschlüsse zwischen Fettstoffwechselstörungen und Arteriosklerose gezogen werden, und es wird eine negative Beeinflussung des arteriosklerotischen Verlaufes durch Störungen im Fetthaushalt für möglich gehalten.

Diese Arbeit untersucht an einem relativ kleinen stoffwechselmäßig ausreichend eingestellten diabetischen Patientengut - zwangsläufig vergesellschaftet mit Störungen im Fetthaushalt - die Möglichkeit einer prinzipiellen Beeinflussung des Serumcholesterins durch diätetische Maßnahmen, das als ein Anteil der Blutlipidfraktionen in enger Beziehung zu den Arteriosklerosevorgängen steht. Rückschlüsse auf therapeutischem Gebiet liessen sich nicht ziehen, denn die Angiopathia diabetica ist nicht allein die Folge der zwangsläufig vergesellschafteten Fettstoffwechselstörungen.

B) Heutige Kenntnisse über den Cholesterinstoffwechsel, polyensäurereiche Diät und Diabetes mellitus.

I) Cholesterin als Substanz.

a) Chemisch.

Das Cholesterin gehört als wichtigster Vertreter der Steroide mit den Phosphatiden, zuckerhaltigen Lipoiden, Wachsen und Carotinoiden zu der Gruppe der fettartigen Verbindungen, den Lipoiden.

Die Lipoide sind wie die eigentlichen Fette, die Lipide (Neutralfette), unlöslich in Wasser und löslich in Äther und anderen organischen Lösungsmitteln.

Es handelt sich beim Cholesterin um einen einwertigen sekundären hochmolekularen Alkohol.

Die Formel in Bezug auf die Anordnung des Ringsystems wurde 1932 von Wieland und Dane aufgestellt und zeigt einen aromatischen Kohlenwasserstoff, bestehend aus 3 Sechsringen verbunden mit einem Fünfring, die mit Wasserstoff gesättigt das Steran ergeben. Zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 befindet sich im B-Ring eine Doppelbindung, in Stellung 10 und 13 ist je eine Methylgruppe und in Stellung 17 eine verzweigte Seitenkette angelagert. Die Formel des Cholesterins lautet: C_{27} H_{46} O.

Chevreul hat die Substanz „Cholestearin" (Gallensaft) genannt, da sie erstmalig in menschlichen Gallensteinen aufgefunden wurde.

Jm medizinischen Sprachgebrauch unterscheidet man Gesamtcholesterin sowie freies und verestertes Cholesterin.

b) Physiologie.

Resorption.

Die tägliche Cholesterinaufnahme wird unterschiedlich hoch angegeben. Nach Gould (22) mit o,5 bis 1 g. Cholesterin ist in Eiern, Milchprodukten, Fleisch und Fisch enthalten. Die Aufnahme wird bei Anwesenheit von Fetten, besonders solchen niedrigen Schmelzpunktes, gefördert; der Serumcholesterinspiegel steigt unter Fettfütterung an. Schettler konnte demonstrieren, daß Ölzufuhr allein beim Tier zu einer Erhöhung des Blut- und Organcholesterins führte. Ein Zusatz von Gallensäure fördert die Cholesterinresorption aus der Nahrung. Ob eine vermehrte Cho-

lesterinzufuhr auf lange Sicht eine Hypercholesterinämie beim Menschen bewirken kann, wie bei Herbivoren seit Anitschkows Experimenten an Kaninchen (2) bekannt, ist nicht bewiesen.

Das resorbierte Cholesterin gelangt auf dem Wege des Ductus thoracicus in den Kreislauf. Wie die Resorption im Einzelnen verläuft, steht bis heute noch nicht fest. Es wird behauptet, daß Vegetabilien, wie z.B. Auberginen (Roffo), Artischocken (Hermann), Blattgemüse (Barskiy) und Phytosteroide (Pollak) die Cholesterinresorption hemmen (zitiert bei Pezold -55-). Bei Nachprüfung dieser Untersuchungen müßte der Kaloriengehalt der verabreichten Diäten besonders berücksichtigt werden, da kurz- oder langfristige Unterernährung den Blutcholesteringehalt senkt.

Synthese:

Wie mit Isotopenversuchen nachgewiesen werden konnte, erfolgt die endogene Cholesterinsynthese in nahezu allen Körpergeweben, aber am schnellsten und intensivsten in den Leberparenchymzellen. Alle Säuren, die zu Essigsäure abgebaut werden, sind nach Bloch und Rittenberg (zitiert bei Schettler - 68 -) zur Cholesterinsynthese fähig. Im Einzelnen stellt man sich die Biosynthese des Cholesterins folgendermaßen vor (nach Siperstein und Guest -86-):

Acetat
Acetyl-CoA
Aceto-Acetyl-CoA
Beta-Hydroxy-Beta-Methyl-Glutaryl-CoA (HMG-CoA)
Mevalonsäure
Squalen
Cholesterin

Gould und Mitarbeiter (20) wiesen nach, dass die Cholesterinsynthese sehr rasch erfolgt. Wenn man einem Hund markiertes Acetat durch die Magensonde appli-

ziert, so kann man schon nach wenigen Minuten in seinem Serum markiertes freies Cholesterin nachweisen. Nahezu alles Plasmacholesterin wird in der Leber synthetisiert (Bloch, Gould, Chaikoff -zitiert bei Schettler 68-) . Die tägliche endogene Cholesterinsynthese wurde von Gould (21) beim Menschen auf 1,5 bis 2 g geschätzt. Das durch die Nahrung aufgenommene Cholesterin kann die Cholesterinsynthese beeinflussen; so steigt z.B. mit Beschränkung der exogenen Cholesterinzufuhr die endogene Synthese an.

Schicksal:

Durch Umwandlung des Cholesterins entstehen die Steroidhormone und die Gallensäuren. Das Blutplasma- und Lebercholesterin wird mit der Galle in den Darm ausgeschieden, zum Teil rückresorbiert und der Rest durch die reduzierende Wirkung von Darmbakterien als Dihydrocholesterin und Koprosterin ausgeschieden.

II) Abhängigkeit des Serumcholesterins

a) von endogenen Faktoren.

1) Normalwerte.

Tiselius u. Svensson konnten 1941 demonstrieren, daß die Alfa- und Betaglobuline im Serum als Träger für das im Blut strömende Cholesterin und die Phosphatide dienen. Die Normalwerte des Gesamtcholesterins im Serum werden von den einzelnen Autoren unterschiedlich angegeben. Die Differenzen lassen sich vermutlich durch verschieden benutzte Bestimmungsmethoden erklären. Bis 1935 waren nach Hinsberg (27) allein 150 methodische Arbeiten über die Cholesterinbestimmung erschienen.

Normalwerte des Gesamtcholesterins (mg/100 ml Ser.)

nach:	Tannhauser	Bloor	Schettler
	150-260	190-310	160-260

Die Serumcholesterinhöhe ist von mannigfachen Faktoren abhängig.

2) Alter.

Beim Neugeborenen beträgt der Plasmacholesteringehalt 35 mg pro 100 ml, steigt aber innerhalb der ersten 10 Lebenstage auf 130 mg pro 100 ml an.

Bis zum 60. Lebensjahr nehmen beim Mitteleuropäer Cholesterin, Phosphatide und Neutralfette zu, danach sinken sie aber wieder ab. Diese allgemeine Tendenz braucht beim Individuum nicht zwangsläufig aufzutreten. So beobachteten Schettler und Schmidt Thomé (63) Serumlipidwerte von 26 Menschen in einem Zeitraum von 9 bis 20 Jahren, wobei 13mal eine Abnahme der Serumcholesterinkonzentration und 13mal eine Zunahme registriert wurden. In mediterranen Ländern ist der Anstieg nach Keys nicht vorhanden. Die Arbeitsgruppe um Keys (35) fand nach Untersuchungen an 1492 Personen einen Anstieg des Cholesterinspiegels von 177 mg% in der Altersgruppe 17 bis 25 Jahre bis auf 249 mg% bei den 45 bis 55jährigen. Die 60 bis 78jährigen wiesen einen Durchschnittswert von 227 mg% auf. Keys und Mitarbeiter haben für die Altersgruppen von 17 bis 30 Jahren einen jährlichen Cholesterinanstieg von 2,2 mg% berechnet.

3) Geschlecht.

Auch bei Frauen läßt sich von Geburt bis zur Pubertät ein Anstieg des Serumcholesterins feststellen. Der Cholesterinspiegelanstieg jenseits des 20sten Lebensjahres ist geringer als bei Männern gleichen Alters und außerdem ergeben sich durch den Menstruationszyklus und Schwangerschaft Schwankungen. Erst nach der Menopause werden höhere Werte erreicht, sodaß mit dem 60. Lebensjahr bei beiden Geschlechtern gleiche Konzentrationen vorliegen.

4) Konstitution.

Von maßgeblicher Bedeutung für die Höhe der Blutlipide bei Gesunden sind nach Böhle und Mitarbeitern (7) konstitutionelle Eigentümlichkeiten. Pykniker und Athletopykniker weisen nach diesen Autoren im allge-

meinen höhere Gesamtlipidwerte und in diesem Rahmen auch höhere Gesamtcholesterinwerte im Blut auf als Normostheniker, Astheniker oder Leptosomen. Nach den klinischen Erfahrungen von Schettler (73) sind die Serumlipoidwerte bei stoffwechselgesunden übergewichtigen Menschen nicht sicher gegenüber normalgewichtigen erhöht.

5) Rasse.

Nach dem Studium von Lebens- und Ernährungsgewohnheiten innerhalb von Bevölkerungsgruppen ergaben sich ernste Zweifel an der rassischen Bedingtheit von Hypercholesterinämien als signifikante Unterschiede innerhalb der gleichen Rasse beobachtet wurden, die zur Höhe des Einkommens, der Kalorienzufuhr und des Fettverbrauchs in Beziehung gebracht werden konnten. Man schenkt heute den exogenen Momenten im Leben dieser Bevölkerungsgruppen grössere Aufmerksamkeit.

b) Abhängigkeit des Serumcholesterins von exogenen Faktoren.

1) Stress.

Untersuchungen der Serumlipidkonzentrationen an Medizinstudenten während des Abschlußexamens ergaben, dass während dieser Belastung insbesondere der Serumcholesterinspiegel anstieg (Wertlake und Mitarbeiter -96-). Jn USA zeigten Friedmann, Rosemann und Carrol (17) an 40 männlichen Geschäftsinhabern während einer Beobachtungszeit von 5 Monaten, dass die Höhe der Serumcholesterinkonzentration weitgehend parallel mit der Stärke des emotionellen Stress verlief. Leupold und Wieland (44) kamen zu ähnlichen Ergebnissen bei 20 Männern, die beruflich erheblich strapaziert waren und eine unregelmäßige Lebensweise führten. Jm Vergleich zu Unbelasteten zeigten diese Versuchspersonen eine erhebliche signifikante Erhöhung der Gesamtlipide und des Neutralfettes sowie des Estercholesterins.

2) Muskeltätigkeit.

Der Keyssche Arbeitskreis (35) untersuchte an 9 klinisch gesunden Universitätsstudenten den Einfluss körperlicher Arbeit auf die Konzentration der Serumlipide. Die Studenten mußten unter Standardbedingungen in die Tretmühle gehen und es zeigte sich, daß nach gesteigerter Fettzufuhr die Serumlipidkonzentration zunahm während die Cholesterinkonzentration trotz vermehrter Fettzufuhr unverändert blieb oder gar abfiel.

3) Nikotin.

Untersuchungen des Pageschen Arbeitskreises (53) lassen eine unmittelbare Wirkung des Zigarettenrauchens auf den Cholesterinspiegel nicht erkennen. Neueste Untersuchungen über den Einfluß des Zigarettenrauchens auf die Fettresorption von Konttinen und Rajasalmi (41) ergaben, daß nach einer fetten Mahlzeit in einer Rauchergruppe (23 Zigaretten in 6 Stunden) ein geringerer Anstieg der Triglyceride als in einer Nichtrauchergruppe zu verzeichnen war. Es wird daraus auf eine verminderte Fettresorption aus dem Darm bei den Rauchern geschlossen. Die Konzentration von freien Fettsäuren und Cholesterin wies keine signifikanten Unterschiede auf.

4) Ernährung.

Sowohl die Höhe der täglichen Kalorienaufnahme allein als auch die Art der aufgenommenen Fettsäuren in Bezug auf ihre Sättigung haben einen entscheidenden Einfluß auf die Höhe der Serumcholesterinkonzentration wie später im Einzelnen ausgeführt wird.

c) Endokrine Einflüsse.

Da die meisten zur Verfügung stehenden Forschungsmethoden auf diesem Gebiet künstlich abnorme Verhältnisse schaffen und andererseits die einzelnen Autoren verschieden hohe Hormondosen anwenden, resultieren zwangsläufig sehr unterschiedliche sich widersprechende Ergebnisse, sodaß die Gegenüberstellung der einzelnen Resultate zu keiner Klarheit führen würde. Fest steht, daß das System der Plasmalipide hormonalen Steuerungseinrichtungen unterliegt (Borchardt -6-, Meuser -51-, Schrade -81-, Schön -79-).

d) Erkrankungen mit Veränderungen des Cholesterinspiegels.

1) Passagere Hyperlipämien.

Hierunter ist eine vorübergehende Vermehrung der Gesamtlipide zu verstehen, wobei die Höhe der Beteiligung des Gesamtcholesterins unterschiedlich sein kann. Sie können außer bei absolutem Hunger (als Transporthyperlipämie) und nach starken Blutverlusten weiter durch Barbitursäure, Streptomycin, Thyreostatika, Sexualhormone, Nebennierenrindenwirkstoffe, Vitamin A, D und E sowie durch zentral-nervöse Reize, z.B. nach Ventrikulographie ausgelöst werden (Schettler -74-) Nach Schettler gibt es sicher noch viele andere Formen der vorübergehenden Hyperlipämien.

2) Essentielle familiäre xanthomatöse Hypercholesterinämie.

Bei der essentiellen familiären xanthomatösen Hypercholesterinämie ist das Serumcholesterin neben den anderen Serumlipiden führend erhöht; diese Erkrankung läßt sich gut von der essentiellen Hyperlipämie durch Bestimmung des Neutralfettgehaltes, der bei letzterer extrem hoch ist, abgrenzen (Schettler -75-)

3) Symptomatische Hyperlipämien.

Zu den Formen der symptomatischen Hyperlipämien (Schettler -74 und 68-), bei denen Gesamtcholesterin Neutralfette und Gesamtphospholipide unterschiedlich erhöht sind, gehören

die diabetische Hyperlipämie, meist auftretend bei nicht ausreichender Stoffwechseleinstellung.

Des weiteren werden symptomatische Hyperlipämien bei chronischer Pankreatitis,
Haemochromatose,
toxischer Hepatopathie,
Nephrosen,
Myxödem
Glykogenose von Gierke
Lupus erythematodes und bei
der Gicht
beobachtet

4) Arteriosklerose.

Bei einem hohen Prozentsatz von Arteriosklerosekranken wurden Hyperlipämien gefunden. So zeigten von 1116 aus der Literatur ausgewählten Fällen 786, also rund 70 %, eine Hypercholesterinämie mit Werten über 220 mg% (Schettler, zitiert bei Wagner -93-). Bei jüngeren und mittleren Altersklassen der Arteriosklerotiker besteht nach Schettler (71) oft eine Hypercholesterinämie; in höheren Altersklassen überwiegen dagegen normale oder gar erniedrigte Cholesterinwerte. Bei Cerebralsklerotikern wurden überwiegend normale oder niedrig normale Cholesterinwerte gefunden; dagegen haben Überlebende von Coronarinfarkten oft und überwiegend Hypercholesterinämien (Schettler -75-).

5) Krankheiten, die zur Erniedrigung des Cholesterinspiegels führen.

Erniedrigte Serumcholesterinspiegel werden bei schweren bis zur Kachexy führenden Hungerzuständen gefunden

bei Hyperthyreosen,
chronischer Nebenniereninsuffizienz,
schweren Leberparenchymstörungen,
ulceröser Colitis,
Infektionskrankheiten und
perniziöser Anaemie.

III) Cholesterinspiegelsenkende Pharmaka.

Umfassende Untersuchungen über die den gestörten Lipoidstoffwechsel regulierenden Pharmaka sprechen im Wesentlichen der Phenyläthylessigsäure und ihren Derivaten, der Nikotinsäure in hohen Dosen, dem Schilddrüsenhormon und den Oestrogenen, speziell Triparanol, eine beim Menschen erfolgreiche serumcholesterinspiegelsenkende Wirkung zu (Schettler -75-, Pezold -55-, Leupold -46-).

IV) Cholesterinspiegelsenkende diätetische Maßnahmen.

a) Beeinflussung des Cholesterinspiegels durch unterschiedliche Kalorienzufuhr.

Prinzipiell angestrebt wird nicht die isolierte diätetische Regulation des Cholesterins sondern die Reduktion der erhöhten Gesamtlipide. Nur die Thematik der Arbeit erfordert ein separates Eingehen auf den Cholesterinspiegel.

Schon nach dem ersten Weltkrieg wurde in der Zeit der Einschränkungen ein Absinken des Cholesteringehaltes in den Blutkörperchen von Rosenthal und Patrzeck (60) beschrieben.

Keys und Mitarbeiter (34) sahen bei gesunden Probanden unter einer Mangelkostform von täglich 1700 Kalorien einen Abfall des Serumcholesterins.

Schettler und Schmidt-Thomé (64) beobachteten in den Nachkriegsjahren 1946 und 1947 unter der Lebensmittelrationierung bei 100 Studenten mit maximal 1300 Kalorien täglich einen Abfall des Plasmacholesterins auf 165 mg% gegenüber vergleichbaren Altersklassen des Jahres 1943 mit einem Serumcholesterindurchschnittswert von 210 mg% bei täglichem Verbrauch von 2500 Kalorien. 40 Selbstversorger zeigten 1947 bei einem Kalorienverbrauch von etwa 2000 Kalorien Cholesterinwerte von 177 mg%. Langfristige Beobachtungen gleicher Versuchspersonen ergaben nach Normalisierung der Ernährung einen Anstieg der Blutlipide (Schettler -72-). So verfügt Schettler über eine 13jährige Beobachtungszeit des Plasmacholesterins bei 8 Studenten und Jungakademikern, die alle in den Mangeljahren 1946 und 1947 unter einer täglichen Kalorienzufuhr von 1000 bis 1200 ein Absinken des Plasmacholesterins zeigen. Als Grund der Erniedrigung des Serumcholesterins wird der erniedrigte Fettstoffwechsel angesehen.

Auch Pezold (54) kommt nach Untersuchungen in West-Berlin in den unmittelbar dem zweiten Weltkrieg folgenden Jahren im Vergleich zu den Jahren nach 1950 zu dem Schluß, dass die absolute Höhe des Serumcholesterinspiegels von der Höhe der Kalorienzufuhr abhängig ist. Bleibt die Kost kalorisch knapp, so stellt sich ein niedriger Plasmacholesterinspiegel ein.

Aus einem großen Untersuchungsgut von über 2400 Personen konnten Roch und Besser (59) in der Schweiz einen starken Abfall des Blutcholesterins in den Kriegsjahren feststellen.

Eine übereinstimmend beschriebene Senkung der Serumcholesterinkonzentration unter der knappen kalorischen Kempnerschen Reis-Obst-Diät (rund 1000 Kalorien täglich) wurde zunächst auf die praktische Cholesterinfreiheit dieser Kostform bezogen. Als man aber nach Zufuhr von Fett einen Wiederanstieg des Serumcholesterins sah, wurde man auf die Bedeutung der Fettaufnahme aufmerksam (Keys und andere -33-)

Spätere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Höhe der Serumcholesterinkonzentration beim Menschen bis zu einem gewissen Grad unabhängig vom Cholesteringehalt der Nahrung ist (Gertler und Lermann -18-)

Kalorisch stark unterwertige Ernährung, wie z.B. Saftfasten (ungefähr 240 Kalorien täglich) führt nach vorübergehendem Abfall der Lipide etwa ab fünftem Tag zu nachfolgender Hyperlipämie (Schettler -66-).

Schettler (73) hält es für noch nicht ausreichend bewiesen, daß eine allgemeine Überfütterung bei stoffwechselgesunden Menschen zu pathologischen Hyperlipämien führt. Er demonstrierte anhand eigener Untersuchungen an anfangs mangelernährten Studenten (1200 Kalorien täglich), daß zwar nach Übergang auf eine ausreichend kalorische Ernährung (2500 Kalorien täglich) ein Anstieg des Serumcholesterins von 154 auf 196 mg%

zu verzeichnen war, wobei er für diesen Effekt die Höhe des Ausgangswertes mit als ausschlaggebend ansieht; eine anschliessende überkalorische Ernährung von 3600 Kalorien täglich brachte jedoch keinen weiteren Anstieg.

Mit kohlehydratreichen, fett- und eiweißarmen Diäten lassen sich nach Kinsell (37) Lipämien erzeugen. Auch Walker (95) sah unter besonders fettarmer aber kohlenhydrat- und eiweißreicher Kostform gelegentlich Lipämien.

b) Beeinflussung der Cholesterinkonzentration durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren.

1) Definition der Polyensäuren und ihr Vorkommen.

Die Frage, ob die Art des Nahrungsfettes einen Einfluß auf die Höhe des Serumcholesterinspiegels im Serum ausübt, wurde diskutiert, nachdem Groen (24) bei einer Gegenüberstellung der sich vegetarisch ernährenden Trappisten-Mönche zu den Benediktiner-Mönchen, die sich von einer Mischkost ernährten, bei den ersteren signifikant niedrigere Serumcholesterinkonzentrationen fand.

Schettler und Eggstein (73) sahen dagegen bei jahrelang streng vegetarisch Ernährten Hyperlipämien und schwere durch Obduktion bestätigte arteriosklerotische Veränderungen. Diese unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich wahrscheinlich durch verschiedene genossene Pflanzenfette der beiden Untersuchungsgruppen mit unterschiedlichem Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren erklären.

Die allgemein anerkannte lipidspiegel- und insbesondere cholesterinsenkende Wirkung der vegetabilen Fette beruht nicht auf ihrer pflanzlichen Herkunft sondern auf ihrem meist reichlichen Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren wie von zahlreichen Autoren bestätigt wird (Ahrens, Bronte-Stewart, Beveridge, Keys, Malmros, Eggstein und Schettler, Shapiro, Kinsell).

Diese mehrfach ungesättigten Fettsäuren oder Polyensäuren haben an ihrer Kohlenstoffkette zwei oder mehrere Doppelbindungen aufzuweisen. An den Doppelbindungen lagert sich leicht Halogen an, worauf die Jodzahl beruht, die angibt, wieviel Gramm Jod von 100 g einer Verbindung angelagert werden. Außerdem lagert sich ebenfalls leicht Wasserstoff an den Doppelbindungen an; so entstehen bei der Härtung von Fetten oder Ölen aus ungesättigten Fettsäuren durch Wasserstoffanlagerung gesättigte Fettsäuren.

Besonders reich an Polyensäuren sind die Pflanzenöle Sonnenblumen-, Baumwollsamen-, Safflower-, Lein-, Mais-, Mohn-, Weizenkeim- und Sojabohnen-Öl, während das Kokosfett einen extrem niedrigen und praktisch wirkungslosen Gehalt an Polyensäuren aufweist. Einige Fischöle, wie z.B. Sardinen- und Wal-Öl, zeigen einen hohen Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Der einfach ungesättigten Ölsäure, die besonders reich im Olivenöl vertreten ist, kommt keine lipidspiegelsenkende Wirkung zu; sie wird in dieser Beziehung als „inert" bezeichnet.

2) Besprechung der essentiellen Fettsäuren mit wahrscheinlichem Wirkungsmechanismus und Schätzung des täglichen Aufnahmebedürfnisses.

Im Jahre 1929 wurde von den Amerikanern G.O. Burr und M.M. Burr (10) die Feststellung getroffen, daß Mensch und Tier einige im intermediären Stoffwechsel zu bestimmten Zwecken benötigte Fettsäuren entweder garnicht oder jedenfalls in unzureichendem Ausmaß selbst zu bilden vermögen und daher auf die Zufuhr dieser Fettsäuren mit der Nahrung angewiesen sind. So beobachteten die beiden Autoren bei Ratten beim Fehlen dieser bestimmten Fettsäuren Wachstumsstörungen, Hautveränderungen und degenerative Veränderungen an den Keimdrüsen. Diese Fettsäuren wurden auf Grund ihrer Unentbehrlichkeit, insbesondere für

wachsende Tiere, als essentiell bezeichnet. Abgesehen von einigen Ekzemfällen ist es noch nicht gelungen, beim Menschen eines der aus den Tierexperimenten bekannten Symptome des Mangels an essentiellen Fettsäuren zu beobachten. Trotzdem wird angenommen, daß auch der Mensch auf die Zufuhr dieser Substanzen angewiesen ist. Die beiden wichtigsten als essentielle Fettsäuren bezeichneten Substanzen sind

die Linolsäure (All=cis=^{9,12} Oktadekandiensäure)
und die Arachnidonsäure (All=cis=^{5,8,11,14} Eikosatetraensäure)

Nach Lang gehört die Linolensäure nicht zu den essentiellen Fettsäuren, da sie, obwohl im Wachstumstest wirksam, nicht die anderen Symptome des Mangels an essentiellen Fettsäuren zu beeinflussen vermag. Von den meisten anderen Autoren wird ihr „Vitamincharakter" anerkannt.

Voraussetzung für die Wirkung der essentiellen Fettsäuren im Stoffwechsel ist neben der All=cis= Konfiguration das Vorhandensein einer aktiven Methylengruppe zwischen zwei Doppelbindungen. Über den Wirkungsmechanismus der essentiellen Fettsäuren ist man nur mangelhaft unterrichtet. Es finden sich Hinweise dafür, daß die Fettsäuren vielleicht bei der Bindung von Enzymen an die Strukturen und überhaupt bei dem Aufbau von Strukturen eine Rolle spielen.

Zu einer einigermaßen begründeten Schätzung für den Bedarf an essentiellen Fettsäuren zu kommen, ist sehr schwierig. Da sich beim Mangel an Linolsäure Triensäure im Blut anhäuft, kann man durch die niedrigste Konzentration dieser Triensäure die optimale Zufuhr von Linolsäure errechnen. Auf diesem Testweg wurde eine Mindestzufuhr von 1 % der Kalorienaufnahme an essentiellen Fettsäuren berechnet. Ältere Schätzungen empfehlen 5 bis 10 g täglich.

3) Grundsätzliche Gegenüberstellung von essentiellen Fettsäuren und Polyensäuren.

Man muß grundlegend unterscheiden zwischen den essentiellen Eigenschaften einer Polyensäure und der serumlipidspiegelsenkenden Wirkung, die nur von der Zahl und nicht der Lage der Doppelbindungen abhängig ist und sich durch die Jodzahl ausdrückt. Nach Ahrens (1) ist die Zahl der freien Doppelbindungen entscheidend für die lipoidsenkende Wirkung. Je höher die Jodzahl - also das Jodbindungsvermögen eines Fettes - ist, umso kräftiger ist die lipoidsenkende Wirkung. Polyensäuren, die nicht den Charakter einer essentiellen Fettsäure haben, können auf Grund einer höheren Zahl an Doppelbindungen eine stärkere cholesterinspiegelsenkende Wirkung entfalten als eine essentielle Fettsäure wie Ahrens (zitiert bei Schettler -75-) es an einer Gegenüberstellung der weniger stark senkenden Wirkung von an essentiellen Fettsäuren reichem Maisöl (Jodzahl 127) zu Menhadenöl, das arm an essentiellen Fettsäuren ist (Jodzahl 176), nachweist. Andererseits zeigen die oben angeführten essentiellen Fettsäuren auf Grund ihrer mehrfachen Doppelbindungen - entsprechend der Anzahl - eine durchweg cholesterinsenkende Tendenz.

Als lipidspiegelsenkend wirkend wurden bisher alle Fette mit einer Jodzahl über 90 gefunden. In der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Literaturübersicht sind bis sechsfach ungesättigte den Lipidspiegel senkende Fettsäuren beschrieben worden.

Schrade (83) und Leupold (45) untersuchten mit verschiedenen Methoden unabhängig voneinander die Polyensäuren im menschlichen Blut und kamen zu annähernd gleichen Ergebnissen. Nach Leupold machen die Serumpolyenfettsäuren 134 mg% (Dien-, Trien-, Tetraen-, Pentaen, Hexaen-Säure) bei einem Gesamtfettsäuregehalt von 456 mg% beim Gesunden aus. Leupold (45) hält die tägliche Zufuhr von etwa 35 g

Polyensäure für einen lipoidsenkenden Effekt für nötig. Aber in der reichhaltigen Literatur über dieses Problem wurden verschiedentlich geringere Tagesdosen von etwa 25 g und weniger erfolgreich angewandt (25 g Polyensäure entsprechen etwa 50 g eines polyensäurereichen Pflanzenöles). Allgemein ist für die Senkung der Blutfette das Verhältnis der aufgenommenen gesättigten Fettsäuren zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren maßgeblich.

Es empfiehlt sich, bei Diabetes mellitus sowie bei Arteriosklerosekranken die von der American Heart Association und der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlene Einschränkung des gesamten Fettverzehrs auf ca. 30 % der Tageskalorieneinnahme durchzuführen. Zwei Drittel der Gesamtfette sollten durch Öle oder Speisefette, welche reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind, gegeben werden.

4) Experimentelle Untersuchungen über den cholesterinspiegelsenkenden Effekt von polyensäurereichen Pflanzenölen sowie Polyensäuren als Reinsubstanz.

Von den oben genannten Autoren wurden in den fünfziger Jahren in sehr großem Umfang tierexperimentelle Untersuchungen sowie Studien am menschlichen Cholesterinspiegel unter Zugabe von polyensäurereichen Pflanzenfetten oder isolierten Polyensäuren meist bei einer isokalorischen Grundkost oder sogar Formuladiät gemacht, die in der überwiegenden Zahl der Fälle ein signifikantes Absinken, besonders bei erhöhten Ausgangswerten, aber auch bei Gesunden, des Serumcholesterinspiegels bestätigen.

Ahrens (1) berichtete, daß die niedrigsten Serumlipidwerte nach Verabreichung von Maisöl, Distelöl oder Baumwollsamenöl beobachtet wurden wenn diese als einzige Fettquelle dienten.

Beveridge und Mitarbeiter (4) erzielten eine statistisch gesicherte signifikante Herabsetzung des Serumcholesterinspiegels mit Hilfe einer mit Maisöl angereicherten Diät.

Bronte-Stewart und Mitarbeiter (8) stellten bei kurzdauernden Vergleichsuntersuchungen fest, daß nach Verabreichung tierischer Fette in Form von Butter, Rinderbratenfett und Eiern in der Nahrung ein Ansteigen des Serumcholesterinspiegels stattfindet, nicht dagegen bei Verwendung polyensäurereicher pflanzlicher Öle.

Kinsell und Mitarbeiter (37) konnten zeigen, dass durch Zufuhr von gereinigten Estern der Linolsäure der Plasmalipidspiegel bei gesunden und kranken Menschen gesenkt wird. Ölsäure hatte keine senkende Wirkung.

Malmros und Wiegand (48 und 49) sahen, daß verschiedene pflanzliche Öle in ihrer Wirksamkeit Unterschiede aufweisen. Ein besonders günstiges Ergebnis ließ sich bei der Anwendung des linolsäurereichen Maisöles erzielen.

Schettler und Eggstein (73) konnten nach Zugabe von Leinöl zu einer kalorisch vollwertigen freien Kost bei gesunden arbeitenden Studenten ein Absinken der Serumlipoide beobachten. Diesen Effekt konnten sie noch deutlicher bei stoffwechselgesunden Klinikpatienten mit genormter kalorisch hochwertiger Kost unter isokalorischem Austausch von Leinöl anstelle von Butter oder Kokosfett erzielen.

Eggstein (15) konnte unter Zufuhr von an Linolensäure reichem Leinöl bei Coronarsklerotikern mit hohen Blutfettausgangswerten einen signifikanten Abfall der Neutralfette und einen geringeren Abfall für Cholesterin und Phosphatide von 19 und 20 % erreichen.

Kommerell (40) berichtet über das Verhalten des Serumcholesterinspiegels bei 8 stoffwechselgesunden arbeitenden Ärzten, die zu einer freien Kost täglich 50 g des zu prüfenden Fettes aufnahmen. Es kam unter

Sonnenblumenöl, Maisöl, Erdnuß- und Sojaöl zu einem Abfall der Serumcholesterinkonzentration.

Schön und Zeller (80) demonstrieren an hyperlipämischen Arteriosklerotikern wie durch tägliche Verabreichung von 12 g hochungesättigter Fettsäuren in Form eines Trockenpulvers („Lipomatan") bei sonst freier Kostwahl die Gesamtfettsäuren und das Gesamtcholesterin deutlich absinken.

Jepson (28) berichtet von einer Abnahme des Serumcholesterins, der Phospholipide und der Plasmatrübung an 18 hyperlipämischen Patienten unter einer Maisölkost (100 g pro die), wobei das Maisöl zu künstlicher Milch, Margarine und Käse verarbeitet wurde.

June (30) beschreibt eine Erniedrigung des Serumcholesterin- und Lipoproteinspiegels bei diabetischen Kindern unter einer Diät, bei der der größte Teil des Fettes in Form von Maisöl gegeben wurde, das in Milch, Margarine und Käseaufstrich verarbeitet war.

Weiter konnten Rutstein (61) und Mitarbeiter an menschlichen Aortenzellkulturen unter Linolensäurezusatz zur Nährflüssigkeit eine deutliche Verminderung der Cholesterinspeicherung gegenüber einer Inkubation mit Stearinsäure feststellen.

5) Hypothesen über den cholesterinspiegelsenkenden Wirkungsmechanismus der Polyensäuren.

Die wichtigsten Hypothesen über den Wirkungsmechanismus der einzelnen mehrfach ungesättigten Fettsäuren nach Lang:

(1) Die Beeinflussung der Blutcholesterinwerte durch Polyensäuren ist in erster Linie ein Problem des Cholesterintransportes im Organismus.

(2) Der Einfluß der einzelnen mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf das Blutcholesterin ist darauf zurückzuführen, dass die einzelnen Fettsäuren sich unterschiedlich auf den Umfang der Cholesterinsynthese im Organismus auswirken.

(3) Der Einfluß auf die Serumcholesterinwerte ist dadurch bedingt, daß die einzelnen Fettsäuren den Abbau des Cholesterins unterschiedlich beeinflussen. Beim Menschen wurde eine Vermehrung der Gallensäureausscheidung nach Gaben polyensäurereicher Öle beobachtet (Gordon und Mitarbeiter (19).

Schettler und Eggstein (73) wiesen nach, daß nach Zufuhr von polyensäurereichem Keimöl das Neutralfett im Serum am schnellsten und ausgiebigsten absinkt während das Cholesterin in geringerem Ausmaß abfiel. Sie fanden eine kürzere postprandiale Hyperlipämie nach Zufuhr polyensäurereicher Öle. Schön (78) zeigte in eigenen Untersuchungen bei Patienten mit einer Retentionshyperlipämie, daß polyensäurereiche Fette schneller aus der Blutbahn geklärt werden als Olivenöl oder Milchfett. Die Abnahme des Cholesteringehaltes wird von Schön als ein sekundärer Effekt angesehen, weil das Lösungsvermögen für Cholesterin im Blut infolge des verringerten Triglyceridgehaltes absinkt (80). Schön (77) schlußfolgert, daß die durch Zufuhr von polyensäurereichen Ölen ausgelösten Stoffwechselphänomene, wie gesteigerte Ketogenese und Zunahme der freien Fettsäuren im Plasma Ausdruck der gesteigerten Fettsäureverbrennung sind. Die von ihm im Tierversuch nachgewiesene Vermehrung der Cholesterinsynthese nach Zufuhr von an mehrfach ungesättigten fettsäurereichen Ölen erklärt er durch vermehrten Acetatrestanfall infolge des gesteigerten Fettsäureabbaues. Bedenken gegenüber der Verabreichung von Polyensäuren äußert Schön bei Stoffwechselerkrankungen, die sowieso schon zur Ketose neigen, und außerdem mahnt er zur Vorsicht wegen der allerdings nur in Tierversuchen vornehmlich in der Leber gefundenen Cholesterinsynthesesteigerung.

6) Diskussion über die Rolle der Polyensäuren im Arteriosklerosegeschehen.

Schrade, Biegler und Böhle (82) wiesen bei hyperlipämischen Arteriosklerotikern und Diabetikern eine relative Polyensäureverminderung im Blut nach. In der Bewertung dieses Untersuchungsergebnisses übten sie Zurückhaltung und hielten die Annahme, daß diesen Fettsäureverschiebungen eine ursächliche Bedeutung für die Hyperlipämie und arteriosklerotische Prozesse zukommt, für nicht bewiesen. Sinclair (85) vertritt dagegen die Anschauung, daß die Arteriosklerose eine Folge von zu reichlicher Verwendung an gesättigten Fetten auf Kosten von Polyensäuren sei. Dazu ist zu sagen, daß der im Plasma ablesbare Effekt der Polyensäuren nicht einfach auf die intra vitam nicht zu beurteilenden Verhältnisse in den Gefäßwänden übertragen werden kann. Schettler betont, daß die Erstveränderungen bei der Arteriosklerose nicht in Ablagerung fettartiger Substanzen bestehen sowie weiterhin, daß die Entwicklung der gewöhnlichen Arteriosklerose nicht an eine Vermehrung der Plasmalipide gebunden ist.

7) Besprechung der Wirksamkeit des Sitosterins hinsichtlich einer Beeinflussung des Cholesterinspiegels.

Von verschiedener Seite wurde vermutet, daß die cholesterinspiegelsenkende Wirkung des Maisöls dem in ihm enthaltenen Sitosterin zugeschrieben werden könnte. Ahrens und Mitarbeiter (1) verabreichten Beta-Sitosterin im Wechsel mit Maisöl und kamen zu dem Ergebnis, daß der Beta-Sitosteringehalt des Maisöls für seine lipidsenkende Wirkung nicht wesentlich verantwortlich sein kann. Außerdem wurden dem Maisöl durch Molekular-Destillation die unver-

seifbaren Anteile entzogen und in anderen Versuchen wurden diese Anteile dem Öl jeweils wieder zugesetzt, ohne daß es zu einer Veränderung der Serumlipide kam. Daraus ergibt sich, daß die aktiven lipidsenkenden Faktoren nicht im unverseifbaren Anteil des Maisöls enthalten sein können und zwangsläufig die Vermutung, daß das wirksame Prinzip im Fettsäureanteil selbst gesucht werden muß. Schettler hält den Sitosterinanteil im Maisöl für zu gering, um eine Wirkung entfalten zu können.

V) Die essentiellen Phospholipide.

Schon im Jahre 1931 wurde in Köln von der Firma Nattermann erstmalig eine hochgereinigte Lipoidsubstanz aus der Sojabohne fraktioniert gewonnen. Es handelte sich um eine von Eikermann entwickelte Spezialfraktion sogenannter „essentieller Phospholipide" (EPL), wo die essentiellen Fettsäuren in phospholipidischer Bindung vorliegen. In dieser Form erwiesen sich die essentiellen Fettsäuren schon in einer sehr geringen Dosierung von 0,5 bis 1 g täglich als außerordentlich wirksam; das heißt, daß sie in dieser Bindung eine etwa 50fach stärkere Wirkung entwickeln.

Zahlreiche Autoren haben über den zuverlässigen Abfall speziell des Serumcholesterins unter „EPL", überwiegend in Form des von Nattermann entwickelten Präparates „Lipostabil" gegeben, das außer essentiellen Phospholipiden noch eine Theophyllin-Rodan-Molekularverbindung enthält, berichtet.

Schettler (70 und 69) prüfte Lipostabil an 130 Patienten aus Klinik und Sanatorium und beobachtete, daß Cholesterinwerte über 220 mg % unter der Behandlung deutlich zurückgingen. Weiterhin konnte er einen Rückgang an gesamtveresterten Fettsäuren und Neutralfetten feststellen. Er kam zu dem Schluß, daß sich

erhöhte Serumcholesterinwerte unter „Lipostabil" ohne diätetische Einschränkung normalisieren ließen. Weiterhin konnte er durch Verabreichung von Sojalezithin eine Senkung von Plasmacholesterin und Lipoidphosphor demonstrieren.

Bei Küchmeister (43) reagieren 76 % der Fälle, bei Knüchel (38) 82 % cholesterinsenkend auf „Lipostabil", allerdings ohne Angaben, welches Ausmaß der Senkung als positiver Effekt angesehen wird.

Wiegand (97) konnte bei 50 % der Fälle eine signifikante Cholesterinsenkung feststellen und ermittelte eine allgemeine Erfolgsquote von 67 %.

Thurnherr (89) berichtet über ein langsames Ansteigen des Gesamtcholesterins unter „Lipostabil" in den ersten 4 Wochen bei nachfolgendem kontinuierlichen Abfall und versucht diesen Erstanstieg durch Herauslösung von Cholesterin aus der Gefäßwand unter „Lipostabil" zu erklären.

Kayeyama und Morita (32) untersuchten die Wirkung des „Lipostabil" auf verschiedene Hautkrankheiten mit Störungen des Fettstoffwechsels und konnten auch bei Versagern in Bezug auf die Hauterscheinungen eine deutliche Abnahme des Gesamtcholesterinspiegels während der Verabreichung von „Lipostabil" beobachten.

Schröder und Ochel (84) untersuchten an 41 hyperlipämischen Diabetikern und Sklerotikern die Wirkung von „Lipostabil" auf den Lipidspiegel und erhielten einen Gesamtcholesterinabfall von 20 bis 50 % des Ausgangswertes.

Schrade und Mitarbeiter (83) demonstrierten durch i.v.-Injektionen von polyensäurereichen Sojaphospholipiden bei hochgradiger Nüchternhyperlipämie die rasch einsetzende Plasmaklärung.

Allgemein geben die Untersucher an, mit „EPL" keine Beeinflussung normaler Serumlipidwerte erzielen zu können. Im Gegensatz dazu steht die mögliche Senkung von Normlipidkonzentrationen durch kalorisch knappe Kost oder Gaben von Polyensäuren in Triglyceridveresterung.

Besonders Knüchel (38) diskutiert die Wirkungsweise der im „Lipostabil" enthaltenen Phosphatidester und schließt eine heparinähnliche wie auch thyroxinähnliche Wirkung aus. Der leicht abführende Einfluß des Präparates läßt ihn an eine Resorptionsstörung für Cholesterin denken; in vitro-Versuche, die unter „Lipostabil" die kolloidale Löslichkeit von Cholesterin erheblich fördern, lassen ihn ein zunehmendes Lösungsvermögen des Serums unter diesem Präparat besonders für Cholesterin annehmen.

Schön weist mit Nachdruck darauf hin, daß die essentiellen Fettsäuren in Cholinphospholipidbindung im Tierversuch eine Senkung der Lipide in Serum und Leber bewirken.

VI) Krankheitsbild des Diabetes mellitus.

Als zentrales Symptom dieser Stoffwechselerkrankung gilt die Erhöhung des Blutzuckers.

Die Pathogenese ist noch nicht völlig geklärt; nach den heutigen Kenntnissen kann der Diabetes durch eine verminderte Sekretion des Insulins und durch einen gesteigerten Bedarf infolge einer Überfunktion der Insulinantagonisten verursacht sein.

Absoluter oder relativer Jnsulinmangel führt neben einer Hemmung der Glukoseverwertung zu einem vermehrten Fettsäureabbau. Dabei ist der fermentative Abbau der höheren Fettsäuren bis zum Acetyl CoA nicht beeinträchtigt, dagegen ist der endgültige oxydative Abbau der „aktivierten Essigsäure" im Zitronensäurezyklus zu CO_2 und H_2O blockiert, weil die aus dem KH-Abbau stammende Oxalessigsäure nicht in ausreichender Menge verfügbar ist, um die Kondensation zu Zitronensäure zu ermöglichen. Weiter sind die Enzymsysteme, die die Synthese der höheren Fettsäuren von der Stufe des Acetyl-CoA aufwärts in Gang bringen, blockiert.

Der bei Insulinmangel zustande kommende Überschuß an aktivierter Essigsäure wird in der Leber entweder in Acetessigsäure umgewandelt (vermehrte Ketonbildung) oder das aktivierte Acetat wird zur Cholesterinbildung verwendet (Staub -87- und Hausberger -25-).

a) Diabetische Hyperlipämien.

Übereinstimmend stellten Bürger (11), Schettler (68), Eggstein (14) und Pomeranze (57) fest, daß beim stoffwechselentgleisten Diabetes mellitus infolge absoluten oder relativen Insulinmangels im allgemeinen eine Dauerhyperlipämie resultiert mit vorwiegender Vermehrung der Neutralfette und des Cholesterins.

Davon abzutrennen ist die Hyperlipämie beim optimal eingestellten Diabetiker, die von Katsch und Kraineck (31) als primär diabetische Hyperlipämie bezeichnet wird, irreversibel ist und als durch eine zentral-hormonale Regulationsstörung des Fettstoffwechsels bedingt, betrachtet wird. Möglicherweise spielen bei einem Teil dieser Art der diabetischen Hyperlipämie arteriosklerotische Veränderungen eine Rolle.

Bei Fällen von hyperlipämischen Diabetikern, die nach befriedigender Stoffwechseleinstellung keinen Rückgang der Hyperlipämie erkennen lassen, ist an eine Kombination von Diabetes mellitus mit essentieller Hyperlipämie zu denken.

Berichte über Blutlipidspiegel bei vorwiegend ausreichend eingestellten Diabetikern.

Katsch und Kraineck (31) untersuchten bei 100 jüngeren Diabetikern im Alter von 8 bis 42 Jahren während ihrer Stoffwechseleinstellung den

Blutlipidspiegel sowie das Serumcholesterin und erkannten, daß der diabetische Blutlipidspiegel durchschnittlich „aber durchaus nicht gesetzmäßig" die Neigung hatte, mit der akuten Stoffwechseldekompensation zu steigen und mit der allmählichen Rekompensation zu fallen.

Der Blutlipidspiegel des ausreichend eingestellten Diabetikers erwies sich bei ihren Untersuchungen als geradezu individuelle Konstante und zeigte bei 30 % der Patienten eine Normlipämie, bei 40 % eine leichte Erhöhung (angegeben mit 170 bis 189 mg% Cholesterin) und bei 30 % eine ausgeprägte Hyperlipämie (wie die Werte über 190 mg% bezeichnet wurden).

Schettler (68) hat in den Jahren 1945 bis 1956 Cholesterinbestimmungen bei 296 Diabetikern durchgeführt und fand die Serumcholesterinkonzentration in den Mangeljahren 1945 bis 1950 niedrig und in den Jahren 1950 bis 1956 normalhoch sowie erhöht, analog den Ergebnissen bei gesunden Normalverbrauchern, obwohl in den Zeiten der Mangelernährung eine bestehende Insulinknappheit zur Stoffwechselentgleisung hätte führen können.

Eggstein (14) fand Serumcholesterin- und Phosphatidwerte bei stoffwechselmäßig ausreichend eingestellten Diabetikern (18 Untersuchungspersonen) nach entsprechender Altersgruppierung nicht sicher vom Normalbereich abweichend.

Adlersberg (zitiert bei Wagner -93-) beobachtete bei 44 Diabetikern ohne Gefäßkomplikationen im Vergleich zu 15 stoffwechselgesunden Kontrollpersonen der gleichen Altersstufe, daß

die diabetischen Patienten mit normalem Blutzucker im Verhältnis zu den Kontrollpersonen eine mäßige Erhöhung der Gesamtlipide zu Gunsten der Triglyceride, des Gesamtcholesterins und der Gesamtfettsäuren hatten.

Schrade und Mitarbeiter (82) ermittelten bei hyperlipämischen Diabetikern eine mittlere Zunahme der Gesamtlipide um 67,9 % und der Gesamtfettsäuren um 74,3 % gegenüber Gesunden. Die Polyenfettsäuren (linol-, Linolen- und Arachidonsäure) waren demgegenüber nur um 28,9 % erhöht, sodaß sich ein relativer Abfall der Polyensäurem ergab. Ähnliche Verhältnisse zeigten hyperlipämische Arteriosklerotiker, bei denen der prozentuale Polyensäurefettgehalt stärker abfiel, aber die Abnahme speziell der Linolensäure geringer war.

b) Abhängigkeit der Serumlipide von speziell bei Diabetikern auftretenden Faktoren.

Schettler (68) berichtet mit Helge Lukas in Übereinstimmung mit Bertram keine Abhängigkeit der Hypercholesterinämie vom Grad der Blutzuckerhöhe, Urinzuckerausscheidung oder von bestehender Acidosis gefunden zu haben.

Adlersberg (zitiert bei Wagner -93-) konnte bei einer Gruppe von Diabetikern mit Blutzuckerwerten über 150 mg%, im Durchschnitt von 193 mg%, im Verhältnis zu einer normoglykämischen Gruppe bei gleichbleibendem Cholesterin- und Phospholipidgehalt eine deutliche Zunahme der Gesamtlipide auf Kosten der Gesamtfettsäuren und der Triglyceride feststellen.

Nach den Erfahrungen von Katsch und Mitarbeitern ist die akute diabetische Stoffwechseldekompensation nicht zwangsläufig von einer Hyperlipämie begleitet.

Als eindrucksvolles Beispiel führt er mehrmals beobachtete präkomatöse Zustände mit einwandfreier Normlipämie an, was aber nicht die Regel darstellt.

Eine Abhängigkeit der Höhe des Blutlipoidspiegels zu dem Schweregrad des optimal eingestellten Diabetikers - gemessen an seinem Insulinbedarf - wird übereinstimmend von Katsch und Pomeranze verneint; des weiteren soll keine Beziehung zwischen Serumlipoidhöhe und Dauer des Diabetes sowie Alter, Geschlecht und Gewicht der Patienten bestehen.

Ebenso konnte Lowy (47) an bei 690 Diabetikern durchgeführten Verlaufsuntersuchungen feststellen, daß für das Jndividuum ein erhöhter Serumlipidwert keinen Voraussagewert hinsichtlich Gefäßkomplikationen darstellt, wohl aber für die Gruppe.

Andererseits halten Grieshaber (23) sowie Dirr und Hoffmann (13) die Ausprägung der Hyperlipämie von dem Grad der diabetischen KH-Stoffwechselstörung, d. h. von den „aktiven Symptomen des Diabetikers" oder jedenfalls von seinen Komplikationen weitgehend abhängig.

Beim Kimmelstiel-Wilson-Syndrom wurde nach Adlersberg in Übereinstimmung mit anderen Autoren häufig eine signifikante Erhöhung der Serumtriglyceride bei nur geringer Veränderung von Cholesterin und Phospholipiden beobachtet.

c) Pathogenese der diabetischen Hyperlipämie.

Die Hyperlipämie beim Diabetes mellitus wird heute als Transportlipämie aufgefaßt. Jhre Ursache wird in den Störungen des KH-Haushaltes gesehen; je weniger KH in der Leber umgebaut werden, umso mehr Fette werden aus den Depots der Leber zugeführt.

Früher wurde besonders von Joel (39) anstelle der Transportlipämie eine Retentionslipämie diskutiert. Andere ältere Autoren stellten Hypothesen vom cytologischen Ursprung der vermehrten Blutlipide auf oder nahmen ein lipolytisches Unvermögen an.

(zitiert bei Pezold -55-).

d) Angiopathia diabetica.

Bürger (12) nimmt zu der Frage der Spezifität der diabetischen Angiopathie Stellung und kommt aufgrund angiochemischer Untersuchungen sowie funktioneller Überprüfungen der Kapillaren in Verbindung mit der Klinik zu dem Schluß, daß den diabetischen Gefäßveränderungen durchaus eine Sonderstellung zukommt, wenn auch die pathologische Anatomie, die sich auf das histologische Studium großer Gefäße beschränkt, keine spezifisch morphologischen Veränderungen beim Diabetes erkennen kann.

Der Diabetes mellitus spielt als Vorkrankheit der Arteriosklerose neben der Hypertonie die Hauptrolle.

Die diabetischen Gefäßkomplikationen äußern sich -geordnet nach der Häufigkeit ihres Vorkommens- in Koronarsklerose, Nephropathie, peripheren Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten, Neuropathie und verminderter Kapillarresistenz.

Als Ursache der diabetischen Arteriosklerose kommen nach Schettler mannigfaltige Faktoren in Betracht, die in den Gesamtstoffwechselstörungen des KH-, Fett-, Eiweiß- und Mineralhaushaltes zu suchen sind; die Hauptschuld gibt er in Übereinstimmung mit Thannhauser enzymatisch bedingten Ernährungsstörungen der Gefäßwand. Andererseits hält er es für möglich, daß die Atheromentwicklung in einer schon geschädigten Gefäßwand durch Hyperlipämien gefördert wird.

C) Experimenteller Teil.

I) Versuchsanordnung.

a) Gewinnung der Versuchspersonen.

Für die Untersuchungsreihe wurden die Probanden aus dem diabetischen Patientengut der Diabetes-Stationen der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Hohengatow (Chefarzt Dr. Buding) ausgesucht.

b) Gesichtspunkte der Auswahl.

Für die Versuchsreihe wurden überwiegend Männer herangezogen und nur 5 Frauen in der Menopause.

Es wurde keine lebensaltersmäßige, konstitutionsbedingte, von der Diabetesdauer oder -schwere abhängige oder auf die antidiabetische Therapie bezogene Auswahl getroffen.

Selbstverständlich wurden Patienten mit den den Lipoidhaushalt beeinflussenden Begleiterkrankungen ausgeschlossen.

Eine Auswahl erfolgte lediglich nach den Gesichtspunkten von Zuverlässigkeit, Interessiertheit und Bereitwilligkeit, was eine gewisse Intelligenzstufe voraussetzte, und nach der voraussichtlichen Möglichkeit der ambulanten Nachbestellung. Die an der Peripherie West-Berlins liegende Klinik, wo die praktische Versuchsdurchführung auch während der ambulanten Phase stattfand, machte häufig das Zurücklegen größerer Entfernungen notwendig, sodaß stark gehbehinderte Personen von vornherein nicht zu diesen Untersuchungen herangezogen wurden.

c) Dauer der allgemeinen und individuellen Beobachtungszeit.

Der allgemeine Beobachtungszeitraum erstreckte sich über gut 12 Monate, beginnend am 23. 3. 1962, abschließend am 6. 4. 1963. Mit der obigen Datenangabe fällt die längste individuelle Beobachtungsspanne zusammen; die durchschnittliche individuelle Testzeit betrug 10 Monate. Sie war im Wesentlichen von den Wünschen und dem Durchhaltevermögen der Patienten abhängig. Untersuchungsfreie Intervalle wurden während dieser Zeit nicht eingelegt, ausgenommen die bei akuten Erkrankungen mit sekundärer Stoffwechselbeeinflussung eingelegten kurzfristigen Pausen.

Der Zeitraum einer Öltestphase betrug mindestens 3 Wochen, in der Regel 5 Wochen, und die jeweils zwischengeschaltete „freie Fettkostform" wurde für mindestens 14 Tage verabreicht. Außerdem wurde streng darauf geachtet, daß die Blutentnahmen für die Cholesterinbestimmung in einem Mindestabstand von 10 Tagen nach Beginn des jeweiligen Testabschnittes vorgenommen wurden, um ein Überschneiden der einzelnen Ergebnisse zu verhindern.

d) Zahl der erfaßten Probanden.

Von einem Ausgangsbestand von 46 Patienten schieden 12 Probanden während des stationären Aufenthaltes zu einem Zeitpunkt, wo die Ergebnisse wegen zu kurzfristiger Durchführung noch nicht verwertbar waren, wegen Unverträglichkeit der Öle mit überwiegend dyspeptischer Symptomatik, wie Inappetenz (1), Nausea (3), Vomitus (1), Hyperemesis (1) aus; bei 3 Fällen stellten sich nach der Öleinnahme Diarrhoen ein. Bei 2 sensiblen Patienten musste wegen Widerwillen und Ekel vor dem Ölzusatz die Beobachtung abgebrochen werden. 1 Patient schied später wegen einer Hyperthyreose aus.

e) Personenverteilung auf die Einzelnen Testabschnitte.

Als Restgruppe blieben 34 ausgesuchte Diabetiker, mit denen verwertbare Resultate erzielt werden konnten. Davon wurden 33 stationär erfaßt, zusätzlich einer (Ma) ausschließlich ambulant; hiervon konnten 20 ambulant weiter beobachtet werden (siehe Tabelle I).

Von den also insgesamt 21 ambulant Beobachteten konnten wiederum nur 16 zuverlässige Stammpersonen den eigentlichen Untersuchungszweck, nämlich die Erforschung des Serumcholesterinspiegels unter reiner und mit „EPL-Zusatz versehener täglicher Sonnenblumenölzufuhr im Wechsel über längere Zeiträume erfüllen. Fünf ambulant erfaßte Diabetiker konnten wegen frühzeitigen Ausscheidens nur mit einer Ölsorte versorgt werden.

Eine Aufschlüsselung der Gründe des vorzeitigen Versuchsabbruches ergab folgendes Bild:

1) Zu den Haupthindernissen der Nachbestellung bis zum Testabschluß gehörten an erster Stelle existenzerhaltende berufliche Verpflichtungen, die eine Arbeitspause für Untersuchungszwecke nicht zuließen.
2) konnten wegen Ortswechsels für längere Zeit (überwiegend aus gesundheitlichen Gründen) die Termine von mehreren Patienten nicht eingehalten werden.
3) ließen empfindliche Patienten im Verlauf der Untersuchungen eine Abneigung vor der Blutentnahme erkennen, die sich bis zur restlosen Ablehnung steigerte.

4) trat in 2 Fällen überraschend der Exitus letalis ein.

f) Ausgangsbedingungen und allgemeine Grundbedingungen während der Beobachtungszeit.

Die Erfassung der stationären Patienten erfolgte erst nach ausreichender Stoffwechseleinstellung und nachdem die kontrollierte KH-Zufuhr schon in der Klinik den häuslichen Verhältnissen angepaßt war, um die Gewähr für eine weitgehend isokalorische Ernährung des Einzelnen während der Öltestphase im gesamten Versuchsverlauf zu haben.

Als Blutzuckerkriterium für die rein diätetische oder orale antidiabetische Einstellung wurde die obere Grenze von 175 mg% gewählt und es wurden unter Insulinierung Werte bis 220 mg% toleriert. Die Blutzuckeranalysen wurden mit der enzymatischen Methode nach Hugget und Nixon, die die wahre Glukose erfaßt, durchgeführt.

Während des stationären Aufenthaltes wurde allgemein Sorge dafür getragen, daß die Probanden, die ausschließlich Aufstehpatienten waren, genügend körperliche Bewegung hatten. Dieses wurde im großzügig angelegten Klinikgarten durch ausgedehnte Spaziergänge gewährleistet, die unter pünktlicher Einhaltung der 6 über den Tag verteilten Mahlzeiten (1. und 2. Frühstück, Mittagessen, Kaffeemahlzeit, 1. und 2. Abendbrot) und der festgesetzten Zeiten der Blutentnahme zur Blutzuckerbestimmung durchgeführt werden konnten. Zusätzlich bekamen die Patienten

- den Gepflogenheiten des Hauses entsprechend - einen sogenannten Passierschein, der zum Verlassen des Krankenhausgeländes zum Zweck längerer Spaziergänge in den umliegenden Waldgebieten berechtigte, und es wurde großzügig, besonders an Feiertagen, Urlaub zum Besuch der Angehörigen erteilt. So unterlagen alle Versuchspersonen während des stationären Aufenthaltes etwa gleichartigen Lebensrythmen während in der ambulanten Untersuchungsphase die unterschiedlichsten Lebensbedingungen vorlagen.

Als Grundkost wurde eine Diabetes-Vollkost gereicht mit für den Einzelnen berechnetem konstanten KH-Gehalt der Hauptnahrungsmittel, während alle Gemüsesorten, die nur als Beilage dienten, aber natürlich auch einen gewissen KH-Anteil aufweisen, aus Gründen der Vereinfachung in dem für medizinische Laien schon recht komplizierten BE-Berechnungssystem nicht aufgenommen wurden. Ebenfalls wurde der geringe KH-Gehalt in Wurst- und Fleischwaren, Eiern, Käse und Fetten unberücksichtigt gelassen. Die verschiedenen Nahrungsmittel wurden in Übereinstimmung mit ihrem KH-Gehalt mit Hilfe einer jedem entlassenen Patienten überreichten Austauschtabelle zur abwechselungsreichen Gerichtszusammenstellung ausgetauscht. Es ließ sich natürlich eine in vertretbaren Grenzen schwankende KH-Zufuhr des kontrollierten Sektors nicht vermeiden, wenn man allein nur an den bei Obst von Erntezeit, Herkunft und Reifegrad abhängigen KH-Gehalt denkt.

Die individuelle Zulagemenge blieb überwiegend vom Versuchsbeginn bis zum Abschluß konstant und betrug 120 g KH bis 228 g KH, im Durchschnitt 144 g KH. Eine Normierung der täglichen KH-Mengen für das Kollektiv und damit der täglichen Kalorienzufuhr ließ sich bei dem in Bezug auf Lebensalter und Berufsausübung unterschiedlichen Patientengut nicht durchführen.

Als Vergleichsbasis zu den Ölphasen wurde eine Diabeteskost mit rund 80 g Eiweiß und 70 bis 80 g Gesamtfett gewählt. Die Fettaufnahme fand in Form von Butter, Margarine, Schmalz und Bratenfett statt, also überwiegend Fette mit gesättigten Fettsäuren. Während der Verabreichung der zu prüfenden Öle wurde die für den Untersuchungszweck indifferente Tages-Gesamtfettzufuhr auf 30 g täglich beschränkt und setzte sich etwa zu 2/3 aus Streichfetten zusammen. Das Mittagessen für die Versuchspersonen kam nach Absprache mit der Diätassistentin weitgehend fettfrei aus der Hauptküche, wobei auf Beigabe von nur magerem Fleisch geachtet wurde und für den Brotbelag fettarme Wurst- und Käsesorten verwandt wurden.

Die einzige diätetische Veränderung während der Ölprüfungszeiten bestand also in annähernd isokalorischem Austausch von etwa 50 g „gesättigten" Fettes zu der gleichen Menge an polyensäurereichem Öl.

Die Patienten wurden eingehend über Sinn und Zielsetzung dieser Arbeit informiert und von der Wichtigkeit der Einhaltung der Eiweiß- und Fettbeschränkung überzeugt, sodaß eine gewisse Gewähr für gleichbleibende Nahrungsaufnahme während der ambulanten Weiterbeobachtung ge-

geben war. Es wurde bewußt auf eine Formula-Diät bezw. ein äußerst strenges Diätregime verzichtet, da die Untersuchungsergebnisse unter praktisch möglichen Ernährungsgewohnheiten gewonnen werden sollten und außerdem die Bereitwilligkeit der Patienten nicht überfordert werden sollte.

Gewichtskontrollen wurden sowohl während der stationären Phase als auch jedesmal bei der ambulanten Nachbestellung durchgeführt. Grobe Abweichungen waren während der Beobachtungszeit nicht zu verzeichnen.

Stationär wurden in mehrtägigen Abständen Blutzucker-Tagesprofile und Harnzuckerkontrollen im 24-Stunden-Urin vorgenommen sowie Acetonbestimmungen nach der Acetestmethode durchgeführt. Zwischenzeitlich wurde die Stoffwechsellage anhand laufender stationärer Kontrollen des spezifischen Harngewichtes in Verbindung mit der mengenmäßigen Urinerfassung abgelesen. Die ambulante Stoffwechselüberprüfung erfolgte durch Bestimmung eines Nüchtern-Blutzuckers und gegebenenfalls Acetonbestimmung. Kam es interkurrent zur Stoffwechseldekompensation durch fieberhafte Erkältungsinfekte oder andere Faktoren, so wurde bis zur restlosen Rekompensation mit den Cholesterinuntersuchungen pausiert.

g) Beschaffenheit des verabreichten Fettes sowie Art und Dosierung der Ölverabreichung.

Die angewandten Ölsorten (1. reines Sonnenblumenöl und 2. Sonnenblumenöl mit „EPL"-Zusatz) erwiesen sich als völlig geruch- und geschmacklos, dünnflüssig und kristallklar.

Es wurde einmal das volldeklarierte „Wertkost-Sonnenblumenöl", das 50 bis 60 % essentielle Fettsäuren enthält (also Tagesaufnahme an mehrfach ungesättigten Fettsäuren etwa 25 g bei 50 g Ölverabreichung) und außerdem 600 bis 800 mg Vitamin E pro kg beinhaltet, verwendet (Kingsbury -36- betont, daß bei Zufuhr von ungesättigten Fettsäuren der Vitamin-E-Bedarf ansteigt). Dieses Öl wird kalt gepreßt und unraffiniert von der Firma „Edeka-Zentrale", Hamburg, hergestellt.

Zum anderen wurde ein Spezialöl der Firma Nattermann benutzt, ein Sonnenblumenöl, dem nach Firmenangabe 1 % „EPL"-Substanz zugesetzt wird (bei 50 g täglicher Ölgabe entsprechend 500 mg „EPL").

Die Öle wurden roh, auf das zweite Frühstück und das Mittagessen verteilt, zu je 25 g verabreicht. Die küchentechnische Beigabe des Öles zu den Speisen wurde nach Wunsch der Patienten vorgenommen; beispielsweise in ungesüßtem Apfelmus (um den Fettcharakter zu kupieren), mit Magerquark vermischt, in weitgehend entfetteter Brühe angeboten oder auch zum Anrichten von Salaten verwandt. Zum Mittagessen wurde das Öl nach abgeschlossenem Kochvorgang (um eine Zerstörung der ungesättigten Fettsäuren durch Hydrierung auszuschließen) in Eintopfgerichte oder Soßen gegeben.

II) Cholesterinbestimmungsmethode.

a) Prinzip.

Die Analyse des Gesamtcholesterins im Serum wurde kolorimetrisch in Form von Doppelbestim-

mungen nach der „Liebermann-Burchardschen Reaktion" (LBR) durchgeführt, ausgehend von der Arbeitsvorschrift, die in dem Heft „Photometrische Analysen" von Carl Zeiss angegeben und von Dr. med. H. J. Tepe/Hamburg bearbeitet ist.

Das Prinzip der LB-Cholesterinbestimmung beruht auf der grünen Farbreaktion dieser Körper mittels Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure. Die Mehrzahl der Autoren erklärt den Mechanismus der Grünfärbung bei der LBR durch eine Cholesterinesterbildung. Hinsberg (27) sieht die Bestätigung dieser„Cholesterinestertheorie" darin, daß die Säurekomponente für die Farbentwicklung nicht ausschlaggebend ist, wie sich durch Zugabe von anderen Säuren, z.B. Acetylchlorid, Benzoylchlorid oder e-Nitrobenzoylchlorid, die gleiche Farbentwicklungen bewirken, zeigen läßt. Nikolajew und Krastelewski (52) glauben durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Cholesterinlösung in Chloroform zu gleichen Teilen im Exsikkator unter Vakuum schwefelsaure Cholesterinkristalle gewonnen zu haben, die durch Zusatz von Wasser zerfielen und deren mikrophotographische Aufnahmen sie abbildeten.

b) Farbablauf.

Die nach Zugabe des Säuregemisches zur chloroformigen Cholesterinlösung spontan auftretende und rasch wieder verschwindende Rotfärbung wird von Bloch als durch eine physikalische oder reversibelchemische Veränderung des Cholesterins bedingt angesehen. Dann setzt allmählig die für die Cholesterinbestimmung benutzte Grünfärbung ein bis sämtliches Cholesterin in das dunkelbraune harzige Endprodukt übergeführt ist.

c) Spezifität.

Die LB-Farbreaktion (Schettler -62 und 76-, Feigl -16-) erfaßt außer Cholesterin noch andere Steroide und deren Vorstufen, sodaß erklärbar ist, wenn die danach bestimmten Cholesterinwerte durchweg zu hoch liegen. Diese Tatsache wurde ebenfalls deutlich als vor Versuchsbeginn zum Vergleich 6 Seren im Labor der II. Medizinischen Universitätsklinik des Städtischen Krankenhauses Berlin-Westend nach der „Schönheim-Sperry-Methode" im Durchschnitt etwa um 40 mg% niedriger liegende Cholesterinwerte ergaben als die bei gleichen Ausgangsseren durch die LBR im Labor des Städtischen Krankenhauses Berlin-Hohengatow erzielten. Richterich und Lauber (58) geben zur Spezifität der Methode an, daß die LBR mit Humanserum zu über 99 % auf Cholesterin zurückzuführen ist.

d) Erfassung des Cholesterins.

Schon wiederholt wurde die Frage aufgeworfen, ob das Cholesterin in der Konzentrationsbreite, in der es im Blut vorkommt, bei der LBR richtig erfaßt würde. Bloch (5) kommt durch LBR-Reihenuntersuchungen mit gleichen Cholesterinlösungen, die er in Abständen von mehreren Minuten mit Sodalösung vorübergehend nacheinander abstoppte, zu dem überraschenden Schluß, daß sich zu dem Zeitpunkt der kolorimetrischen Ablesung bei weitem nicht alles Cholesterin umgesetzt hat, sondern etwa 70 % des Ausgangsmaterials. Bisher bestand die Annahme, daß die Grünreaktion im Ablesungsmoment (nach 15 Minuten) vollendet sei, da danach ein Nachlassen der Farbintensität einsetzt. Bloch

erklärt dieses Phänomen mit der langsameren Neubildung des Grüns nach diesem Zeitpunkt, die mit dem Abblassen des vorgebildeten nicht mehr Schritt halten kann. Nach Untersuchungen von Kenny (zitiert bei Hinsberg -27-) soll die Farbreaktion nach der LBR nicht einheitlich sein; er zeigte, daß zwei Absorptionsmaxima bei 450 und 620 mμ gemessen werden können und kommt zu dem Schluß, daß es sich um zwei gleichzeitig entstehende Farben handelt, deren Verhältnis nicht konstant ist.

e) Arbeitsgang.

10 ml Blut wurden morgens vom nüchternen Patienten durch Venenpunktion entnommen und in einem trokkenen Reagenzglas aufgefangen. Es wurde darauf geachtet, daß am Vortag der Entnahme nach der nachmittäglichen Kaffeemahlzeit fettreiche Gerichte vermieden wurden, um eventuell dadurch vorgetäuschte pathologisch hohe Einzelwerte auszuschalten. Es ist bekannt, daß nach einer fetthaltigen Mahlzeit unter normalen Resorptionsverhältnissen die alimentäre Lipämie nach 5 bis 10 Stunden zum Abklingen kommt; dagegen weisen alte Menschen, Arteriosklerotiker sowie verschiedene Pankreas- und Leberkranke eine verzögerte Resorption auf (Schettler -76-)

Die Verarbeitung des Blutes erfolgte im Labor des Städtischen Krankenhauses Berlin-Hohengatow jeweils am Tage der Entnahme. Durch zehnminutiges Zentrifugieren bei einer Umdrehungszahl von 3000 pro Minute wurde eine Absetzung des Blutkuchens erreicht und das gewonnene überstehende Serum zur Weiterverarbeitung abpipettiert.

Jeweils 1,0 ml Serum wurden in einem 25 ml-Meßkolben zur Enteiweißung zuerst 20 ml eines Alkohol-Äthergemisches (3/1) beigegeben, kräftig durchgeschüttelt und auf einem elektrischen Wasserbad zum

Sieden gebracht. Nach dem Abkühlen des Meßkolbens erfolgte eine Auffüllung mit dem Alkohol-Äthergemisch ad 25 ml, sodaß eine Extraktion mit der 25fachen Menge von Alkohol-Äther vorlag. Anschließend wurde nach nochmaligem Durchschütteln die Filtration durch einen Selekta-Faltenfilter in ein trockenes Reagenzglas durchgeführt. 10 ml des gewonnenen Filtrates wurden in ein Porzellanschälchen gefüllt und auf dem elektrischen Wasserbad zur Trockene eingedampft. Nach Aufnahme des Rückstandes aus dem abgekühlten Gefäß mit 10 ml Chloroform wurden von dieser Lösung 5 ml in einen Meßzylinder mit Schliffstopfen pipettiert und jeweils mit einer vorher zubereiteten auf 5 ^{o} C nach Empfehlung von Hinsberg (26) abgekühlten stets frisch angesetzten Mischung von 1,9 ml Essigsäureanhydrid und 0,1 ml konzentrierter 96%iger Schwefelsäure versetzt, umgeschüttelt und dann in ein vor Lichteinwirkung geschütztes Wasserbad von 21 ^{o} C gestellt. Nach genau 15 Minuten, wie in der Arbeitsanleitung angegeben und von Bloch als am günstigsten festgelegt, erfolgte die photometrische Messung der grünen Farbintensität im Elko II von Zeiss mit Filter S 59 E gegen eine mit 1 ml aqua destillata statt Serum im gleichartigen Arbeitsgang hergestellte Vergleichslösung bei 1 cm Schichtlänge. Zur Berechnung des Serumcholesterins in 100 ml wurde der gewonnene Extinktionswert, wie in der Arbeitsvorschrift angegeben und vor Versuchsbeginn durch Aufstellung einer linear verlaufenden Eichkurve bis über 300 mg% bestätigt, mit dem Faktor 11 multipliziert.

Der vollständige Berechnungsansatz lautet:

$$\frac{\text{Extinktionswert} \cdot 11 \cdot 100}{\text{Schichtlänge}}$$

f) Ausschaltung von Fehlerquellen.

Mit der Cholesterinkontrollösung „Choles Trol" von Dade in Lizenz des Asid-Institutes/München, einer Mischung von unlöslichem Cholesterin, cholesterinfreien Serumproteinen, Wasser und Alkohol, wurden in mehrtägigen Abständen parallele Kontrollversuche angesetzt, die durch alle Stufen hindurch mit Entproteinisierung und Extraktion genau wie bei dem Patientenserum vorgenommen wurden. Aus dem Vergleich des gefundenen Cholesteringehaltes im „Choles Trol" zu dem auf der Packung angegebenen Wert ließen sich Schlüsse auf die Genauigkeit der Arbeitsweise ziehen.

Es wurde darauf geachtet, daß die für die labile LBR bekannten Fehlerquellen, wie Beeinflussung der Farbentwicklung durch Temperaturschwankungen und Lichteinwirkung oder nicht genau eingehaltener Zeitfaktor für die Ablesung sowie Verunreinigung bezw. Feuchtigkeit der Gefäße und Reagenzien und Ungenauigkeiten bei der Schwefelsäurezugabe weitgehendst ausgeschaltet wurden.

Der LBR wurde deshalb der Vorzug gegeben, weil sie mit den im klinischen Labor vorhandenen Geräten leichter und schneller ausführbar ist als z.B. die genauere gravimetrische Methode.

Von verschiedenen Autoren wird die starke Beeinflußbarkeit der Farbentwicklung bei der LBR durch Temperaturunterschiede beschrieben und Zimmertemperatur empfohlen . Um alle störenden

jahreszeitbedingten Temperatureinwirkungen bei dieser Reihenuntersuchung auszuschalten, wurde eine konstante Wasserbadtemperatur von 21 ^{o} C gewählt.

Die gebildete Farbkomponente wird von der Mehrheit der Autoren für sehr lichtempfindlich gehalten (Hinsberg und Merten, Isvesko, Feigl). Bloor empfahl z.B. künstliche Beleuchtung. Die Farbreaktion dieser Untersuchungsreihe wurde wie oben beschrieben in vor Lichteinwirkung geschützten Behältern vorgenommen.

Auf den genau einzuhaltenden Zeitfaktor für die Ablesung wird in der Literatur großer Wert gelegt (Schettler -62-). Bloch hält die Ablesungszeiten von 15 Minuten nach Zusatz des Schwefelsäure-Essigsäureanhydrid-Gemisches für besonders günstig, weil zu diesem Zeitpunkt überall annähernd die gleiche Menge Cholesterin unabhängig von der Ausgangsmasse reagiert haben soll, nämlich rund zwei Drittel, während vor und nach diesem von ihm angegebenen Zeitpunkt die relativen Differenzen größer sein sollen. Vorschriftsgemäß wurde bei der vorliegenden Untersuchungsreihe nach genau 15 Minuten photometriert.

Die für die quantitative Cholesterinbestimmung erforderlichen Glasgeräte wurden peinlich sauber gehalten. Die erforderlichen Geräte wurden ausschließlich für diese Untersuchungsserie reserviert. Des weiteren wurde nur mit trockenen Geräten gearbeitet, die vorher den Trockenschrank durchlaufen hatten, um einmal bei der Blutentnahme eine das Extinktionsergebnis störende Hämolyse zu vermeiden und zum anderen die äußerst hygroskopischen Reagenzien nicht zu verändern.

Nach Richterich und Lauber (58) ist die Farbintensität weitgehend vom Feuchtigkeitsgrad abhängig.

An Reagenzien, die ausschließlich diesem Untersuchungsgang vorbehalten blieben, wurden benutzt:

Chloroform „pro analysi" von Merck,
Acidum sulfuricum „pro analysi" von Merck, D = 1,84,
Essigsäureanhydrid „pro analysi" von Merck,
Diäthyläther „pro analysi" von Merck,
Alkohol.

Die Wichtigkeit einer genauen Abmessung der Schwefelsäuremenge demonstrieren Bloch und Birchner (5) an Versuchen mit konstanten Cholesterin-Chloroform-Lösungen, die sie mit je 2 ml Essigsäureanhydrid und 0,025 bis 1,0 ml steigenden Schwefelsäuremengen versetzten, worauf mit zunehmender Schwefelsäuremenge die Färbung immer rascher erfolgte, um beim letzten Versuch schon nach 3 Minuten zur vollen Entfaltung zu kommen. Polano behauptet sogar, daß bei der LBR schon ein Schwefelsäureunterschied von 0,005 ml einen wesentlichen Faktor in der Entwicklung der Farbe darstellt. Bei dieser Versuchsreihe wurde das Schwefelsäure-Essigsäureanhydrid-Reagenz für die geplanten Tagesuntersuchungen summarisch angesetzt, wodurch die durch Abmessung kleinster Flüssigkeitsmengen auftretenden Ungenauigkeiten reduziert waren. Außerdem wurden die Reagenzien zur Vermeidung von Tropfenbildung, die der genauen Dosierung schaden könnte, mit der Pipette an der Innenwand des Glasgefäßes entlang geleitet.

Die hier benutzte oft angefeindete Methode kann für die dieser Arbeit zu Grunde liegenden Reihenuntersuchungen auf Vergleichsbasis als durchaus brauchbar anerkannt werden, da alle Vorsichtsmaßnahmen beachtet, der arithmetisch berechnete Mittelwert von Doppelbestimmungen gewählt und die Untersuchungen stets von derselben Person vorgenommen wurden. Auch Feigl (16) kam nach kritischer Betrachtung zu dem Schluß, daß die kolorimetrischen Methoden in präziser Ausführung durchaus Gutes leisten, wobei er allerdings extremste Vorsichtsmaßnahmen voraussetzt.

D) Ergebnisse.

I) Stationäre Behandlung.

a) Prozentuale Berechnung mit Tabellenerklärung.

Bei 33 stoffwechselmäßig ausreichend eingestellten Diabetikern erbrachte die unter kontrollierten Verhältnissen während ihres Krankenhausaufenthaltes durchgeführte Bestimmung des Gesamtserumcholesterins unter Verabreichung von 50 g Sonnenblumenöl täglich oder der gleichen täglichen Menge Sonnenblumenöl mit 1%igem „EPL"-Zusatz im Vergleich zu einer etwa isokalorischen Diabetikergrundkost folgende Ergebnisse:

Aus Zeitmangel konnte den 33 Probanden stationär jeweils nur eine Ölsorte gereicht werden. Sie wurden in annähernd gleicher Zahl in zwei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe A, die 16 Patienten umfaßt, wurde mit reinem Sonnenblumenöl behandelt und

Gruppe B, die 17 Patienten zählt, mit der Sonnenblumenöl-„EPL"-Kombination.

Jn Gruppe A ließ sich eine prozentuale durch-

schnittliche Gesamtabweichung der Serumcholesterinkonzentration von - 3,7 % im Verhältnis zum Ausgangswert errechnen. Dabei ist aber zu berücksichtigen (wie aus Tabelle II ersichtlich), daß nur 11 von den 16 Patienten, also rund 69 %, eine abfallende Tendenz zeigen, während die übrigen 5 Diabetiker unter der Sonnenblumenölzufuhr ansteigen. Die Untergruppe A 1, die sich aus den 11 Probanden mit abfallendem Cholesterinspiegel rekrutiert, zeigt individuelle Abweichungen von minimal - 2 % bis maximal - 19,3 %, im Durchschnitt von 11 %.

Die Gruppe B, unter Sonnenblumenöl-„EPL"- Kombination untersucht, zeigt eine durchschnittliche prozentuale Gesamtabweichung der Serumcholesterinkonzentration von - 11,5 %, wobei bei 13 Probanden (B 1) - rund 77 % - ein Abfall zu verzeichnen war, und zwar von minimal - 4,4 % bis maximal - 34,5 % bei einer Durchschnittssenkungsintensität von - 18 %.

Eine Aufgliederung der Ausgangshöhe der Serumcholesterinwerte zu der Intensität ihres Abfallens unter Zugabe der beiden Ölsorten erbrachte, wie Tabelle III zeigt, keine positive Korrelation. In der Literatur wird übereinstimmend berichtet, daß die Intensität des Abfallens von der Höhe des Ausgangswertes abhängig ist, und zwar soll die Senkung umso stärker sein, je höher der Anfangswert ist.

Es wurden bei 22 von den insgesamt 33 stationär erfaßten ausreichend eingestellten Diabetikern normocholesterinämische Ausgangswerte von 183 bis hochnormal 256 mg% ermittelt (siehe Tabelle III). Weiterhin wurden 2 hypocholesterinämische Anfangswerte und 9 hypercholesterinämische

Werte beobachtet, wobei als Normbereich die von Schettler angegebenen Grenzen von 160 bis 260 mg% zu Grunde gelegt wurden. 6 der Patienten mit hypercholesterinämischen Ausgangswerten zeigten klinisch manifeste arteriosklerotische Erscheinungen.

Eine Aufteilung in Altersgruppen ließ bei einem Durchschnittsalter von 64 Jahren erkennen, daß

14 Patienten der Altersgruppe 70 - 79 Jahre,
10 Patienten der Altersgruppe 60 - 69 Jahre,
6 Patienten der Altersgruppe 50 - 59 Jahre,
2 Patienten der Altersgruppe 40 - 49 Jahre,
1 Patient der Altersgruppe 20 - 29 Jahre

angehörten.

Eine Altersabhängigkeit der Serumcholesterin-Anfangswerte ließ sich bei dem kleinen erfaßten Kollektiv nicht nachweisen.

b) Statistische Berechnung.

Da von der Vermutung ausgegangen wurde, daß durch Verabreichung der polyensäurereichen Öle ein Abfallen des Cholesterinspiegels resultieren würde, erhebt sich die Frage, ob die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt werden dürfen, nämlich in die erste Gruppe mit abfallenden Cholesterinwerten und in die zweite Gruppe, bei der das Öl nicht angeschlagen hat. Die Frage muß verneint werden, denn außerhalb der Behandlung liegende Faktoren (oscillierende Komponenten und einmalige Zufallskomponenten) würden sonst das Ergebnis in Richtung eines Abfalles des Cholesterinspiegels beeinflussen.

Statistische qualitative Untersuchung,

wobei das Merkmal jedes Elementes (Patient) lediglich die Zugehörigkeit zur ersten Gruppe (Abfall) oder zur zweiten Gruppe (Zunahme) darstellt.

((1)) Es soll festgestellt werden, in welchem Intervall bei einer Stichprobe vom Umfang n = 33 mit einer Sicherheit von 95 % bezw. 99 % der Erwartungswert p der Stichprobe für die Zugehörigkeit zur ersten Gruppe liegen kann. Wenn wir die Nullhypothese (Erwartungswert p unserer Stichprobe liegt innerhalb dieses Intervalles) widerlegen können, so beweisen wir damit, daß durch die Verabreichung beider Ölsorten qualitativ ein signifikanter Abfall erreicht wurde (indirekter Beweis).

Es gilt:

$$p - t\sqrt{\frac{p \cdot q}{n}} \leqq P \leqq p + t\sqrt{\frac{p \cdot q}{n}}$$

Dabei ist p der Erwartungswert der Stichprobe für Abfall, q für Anstieg, n der Stichprobenumfang; P = 0,5 ist der Erwartungswert für die Zugehörigkeit zur ersten Gruppe, der ebenso hoch ist wie der Erwartungswert Q für die zweite Gruppe.

$$t_{[95\%]} = 1{,}96 \quad ; \quad t_{[99\%]} = 2{,}58$$

$$0{,}586 \leqq 0{,}5 \leqq 0{,}888$$

Die Gleichung gilt offenbar nicht, womit die Unrichtigkeit der Nullhypothese für den 95%igen Bereich bewiesen ist.

Jetzt wird der 99%ige Bereich geprüft:

$$0{,}539 \leq 0{,}5 \leq 0{,}935$$

Auch diese Gleichung gilt nicht für den 99%igen Bereich. Daraus ergibt sich, daß der Einfluß beider Ölkuren zusammen betrachtet während der stationären Phase qualitativ hochsignifikant ist.

Jetzt soll festgestellt werden, ob auch für jede Ölsorte einzeln ein qualitativer Abfall signifikant ist. Die Berechnung erfolgt nach Ansatz wie oben.

((2)) Behandlung mit Sonnenblumen-„EPL"-Öl (qualitativ).

$$p = \frac{13}{17} = 0{,}765; \quad q = 0{,}235; \quad n = 17; \quad P = 0{,}5$$

$$0{,}563 \leq 0{,}5 \leq 0{,}967$$

Die Nullhypothese ist für den 95%igen Bereich widerlegt.

$$0{,}765 - 0{,}264 \leq P \leq 0{,}765 + 0{,}264$$

Die Nullhypothese ist für den 99%igen Bereich widerlegt. Das heißt, der durch die Verabreichung des Sonnenblumen-„EPL"-Öles herbeigeführte Abfall der Cholesterinkonzentration ist qualitativ hochsignifikant.

((3)) Behandlung mit Sonnenblumenöl (qualitativ).

$$p = \frac{11}{16} = 0{,}688; \quad q = 0{,}312; \quad n = 16; \quad P = 0{,}5$$

$$0{,}449 \leq 0{,}5 \leq 0{,}927$$

Die Gleichung gilt schon für den 95%igen Bereich. Die Nullhypothese ist also nicht widerlegt. Das heißt, für die Behandlung mit Sonnenblumenöl ist der Abfall der Cholesterinkonzentration qualitativ nicht signifikant.

Bemerkung:
Bei einer qualitativen Betrachtung unter Ausklammerung der 5 weiblichen Patienten ändert sich statistisch nichts: Das Ergebnis für Sonnenblumen-„EPL"-Öl bleibt hochsignifikant, das Ergebnis für Sonnenblumenöl wird nicht signifikant.

Statistische quantitative Untersuchung,

wobei das Merkmal der Elemente die absolute Höhe des Cholesteringehaltes ist; es soll festgestellt werden, ob sich signifikante Unterschiede zwischen dem mittleren Cholesteringehalt vor und nach der Behandlung ergeben. Es werden insgesamt 4 Vergleiche durchgeführt:

((1)) Patienten vor der Behandlung insgesamt gegenüber Patienten nach der Behandlung insgesamt.

((2)) Mit Sonnenblumenöl behandelte Patienten vor der Behandlung gegenüber nach der Behandlung.

((3)) Mit Sonnenblumen-„EPL"-Öl behandelte Patienten vor der Behandlung gegenüber nach der Behandlung

((4)) Mit Sonnenblumenöl behandelte Patienten nach der Behandlung gegenüber mit Sonnenblumen-„EPL"-Öl behandelten Patienten nach der Behandlung.

Aus der Gegenüberstellung ergeben sich insgesamt 6 Verteilungen, für die zunächst die arithmetischen Mittelwerte und die Varianten berechnet werden müssen.

Formeln für den Mittelwert:

$$\bar{a} = \frac{1}{n} S_1' + c$$

und für die Varianz:

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \left(S_2' - \frac{1}{n} S_1'^2 \right)$$

Zur Kennzeichnung werden den verschiedenen Mittelwerten und den Varianzen folgende Indizes gegeben:

$\bar{a}_{(1)}$ und $s^2_{(1)}$ für Mittelwert und Varianz der Gesamtheit vor der Behandlung.

$\bar{a}_{(2)}$ und $s^2_{(2)}$ für Sonnenblumenölpatienten vor der Behandlung.

$\bar{a}_{(3)}$ und $s^2_{(3)}$ für Sonnenblumenöl-EPL-Patienten vor der Behandlung.

Für die Kennzeichnung der Parameter $\bar{a}$ und s^2 für die Gesamtheiten nach der Behandlung werden folgende Indizes verwendet:

$\bar{a}_{(4)}$ und $s^2_{(4)}$ für die Gesamtheit nach der Behandlung.

$\bar{a}_{(5)}$ und $s^2_{(5)}$ für Sonnenblumenöl nach der Behandlung.

$\bar{a}_{(6)}$ und $s^2_{(6)}$ für Sonnenblumen-EPL-Öl nach der Behandlung.

Mittelwert (241,0) und Varianz (2.540) der Gesamtheit vor der Behandlung.

Mittelwert (263,5) und Varianz (3.330) der Sonnenblumenölgruppe vor der Behandlung.

Mittelwert (219,4) und Varianz (1.570) der Sonnenblumen-EPL-Gruppe vor der Behandlung.

Mittelwert (220,0) und Varianz (2.220) der Gesamtheit nach der Behandlung.

Mittelwert (250,8) und Varianz (1.830) der Sonnenblumenölgruppe nach der Behandlung.

Mittelwert (192,2) und Varianz (1.220) der Sonnenblumenöl-EPL-Gruppe nach der Behandlung.

Es muß geprüft werden, ob in den genannten Gegenüberstellungen die jeweilige Nullhypothese (beide Stichproben können aus der gleichen Verteilung entstammen) gilt. Wird die Nullhypothese widerlegt, so sind signifikante Unterschiede bewiesen.

ad ((1))

$$\frac{\bar{a}_1 - \bar{a}_4}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_4^2}{n_1}}} \quad < \; t_{[95\%]}$$

$$1{,}75 < 1{,}96$$

Die Nullhypothese kann also nicht verworfen werden, das heißt für die quantitative Untersuchung aller Patienten vor der Behandlung gegenüber allen Patienten nach der Behandlung ergibt sich kein signifikanter Abfall der Cholesterinkonzentration. Es läßt sich für den gefundenen Wert t = 1,75 aber nach Tabelle angeben, daß mit 92%iger Wahrscheinlichkeit durch die Behandlung ein Abfall des Cholesterinspiegels erreicht wird.

Die Tatsache, daß die gleiche Gegenüberstellung bei der quantitativen Untersuchung ein wesentlich anderes Bild ergibt als bei der qualitativen, erklärt sich dadurch, daß bei der quantitativen Untersuchung mit zweiseitigen Zufallsfehlern gearbei-

tet werden mußte, während bei der qualitativen Untersuchung von einem festen Erwartungswert (P) ausgegangen werden konnte.

ad ((2))

$$\frac{\bar{a}_2 - \bar{a}_5}{\sqrt{\frac{s_2^2}{n_2} + \frac{s_1^2}{n_1}}} < t_{[95\%]}$$

$$0{,}74 < 1{,}96$$

Die Nullhypothese wird nicht widerlegt. Es besteht bei Gegenüberstellung der mit Sonnenblumenöl behandelten Patienten vor der Behandlung gegenüber nach der Behandlung kein signifikanter Abfall. Laut Tabelle besteht mit t = 0,74 eine 66%ige Wahrscheinlichkeit, daß die Behandlung mit Sonnenblumenöl zum Abfall des Cholesteringehaltes führt.

ad ((3))

$$\frac{\bar{a}_3 - \bar{a}_6}{\sqrt{\frac{s_3^2}{n_2} + \frac{s_6^2}{n_2}}} < t_{[95\%]}$$

$$2{,}16 < 1{,}96$$

Das heißt, die Nullhypothese ist widerlegt. Unter der Behandlung mit Sonnenblumen-EPL-Öl ergibt sich also ein quantitativer signifikanter Abfall der Cholesterinkonzentration. Allerdings ist der Abfall nicht hochsignifikant (99 %). Die Wahrscheinlichkeit für den Abfall beträgt laut Tabelle ca. 97 %.

ad ((4))

$$\frac{(\bar{a}_3 - \bar{a}_6) - (\bar{a}_2 - \bar{a}_5)}{\sqrt{\frac{s_6^2}{n_2} + \frac{s_1^2}{n_1}}} < 1{,}96$$

$$1{,}29 < 1{,}96$$

(Der etwas veränderte Ansatz berücksichtigt, daß hier eigentlich mit dem relativen Abfall gearbeitet werden muß).

Die Nullhypothese ist nicht widerlegt, das heißt der durch Behandlung mit Sonnenblumen EPL-Öl herbeigeführte stärkere Abfall gegenüber der Behandlung mit Sonnenblumenöl ist nicht signifikant. Laut Tabelle läßt sich aber mit ca 83%iger Wahrscheinlichkeit sagen, daß die Wirkung des Sonnenblumen-EPL-Öles höher liegt.

ad ((5))

Es werden die 8 Sonnenblumenöl-Patienten des hypercholesterinämischen Ausgangsbereiches mit den 8 Patienten des Normbereiches verglichen. Da wir es bei dieser Untersuchung mit wenigen Werten zu tun haben, wird mit dem feineren Randomisierungstest gearbeitet. Die Rechnung ergibt für die Summe der Rangzahlen im hypercholesterinämischen Bereich $R_2 = 81$. Der Erwartungswert R_2 (E) = 68.

Wir verwerfen die Nullhypothese, daß die beiden Stichproben mit je n = 8 aus der gleichen Verteilung stammen können, mit 95%iger Sicherheit, wenn gilt

$$R_2 - R_{2E} \geqq c$$

$$13 \geqq 19$$

(c = Tabellenwert aus Wilcoxon-Tabelle für 95 %)

Die Nullhypothese ist also nicht nachweislich falsch, das heißt der höhere Abfall in der hypercholesterinämischen Gruppe gegenüber der Normalgruppe ist nicht signifikant.

II) Ambulante Behandlung.

a) Prozentuale Berechnung und Tabellenerklärung.

Ein Teil (20 Patienten) der stationär untersuchten Probanden wurde ambulant weiter beobachtet; ein Patient (Ma) wurde zusätzlich ohne stationäre Ölvorbehandlung in die ambulante Untersuchungsreihe aufgenommen.

Die Darstellung der ambulanten Verhältnisse gestaltet sich ziemlich kompliziert, da einmal aus technischen Gründen die Reihenfolge der beiden Ölsorten unterschiedlich gehandhabt werden mußte und zum anderen aus dem verschieden begrenzten Beobachtungszeitraum der einzelnen Patienten eine unterschiedliche Ölphaseneinteilung (1 - 3phasisch) resultierte.

Jn Tabelle IV stellt je eine Säule die prozentualen Serumcholesterinabweichungen eines Probanden bezogen auf den vorausgegangenen Diabetesgrundkostwert dar. Die Reihenfolge der einem Patienten verabreichten Ölsorten läßt sich von links nach rechts ablesen. Von den 16 Probanden, die eine 2 - 3phasige Ölverabreichung erhielten, zeigen nur 6, also rund 38 %, ein Absinken der Cholesterinkonzentration unter beiden Ölsorten. Schließt man die 5 ambulant nur mit Sonnenblumenöl behandelten Patienten in die Berechnung ein, so zeigen von 21 Probanden 10 eine abfallende Tendenz, also 48 %.

Wird der Grad des Abfalles für die beiden Ölsorten gesondert betrachtet, so ergibt sich bei den 6 in wechselnder Reihenfolge mit den verschiedenen Ölsorten beschickten Patienten, die für diese Betrachtung eine gute Vergleichsbasis bieten, eine durchschnittliche Senkung unter Sonnenblumenöl von - 10 % und ein Durchschnittsabfall unter Sonnenblumen-EPL-Öl von - 7 %.

Andererseits läßt die unterschiedliche Senkungsintensität bei Verabreichung des gleichen Öles zu verschiedenen Zeitpunkten bei denselben Patienten (siehe Ha und Fle) an noch andere den Cholesterinspiegel beeinflussende Faktoren denken.

Auffallend ist, daß in der Regel (Ausnahme Si) der Cholesterinabfall während der zweiten ambulanten Ölgabe unabhängig davon, um welches Öl es sich handelt, stärker ist. Diese Tendenz läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß im Durchschnitt (siehe Tabelle 1) die Cholesterinwerte unter der zweiten zwischen beiden Ölperioden liegenden Verabfolgung von Diabetesgrundkost (in der tabellarischen Darstellung „Freie Fettkost" genannt) höher sind als die ambulanten Erstdiabeteskostwerte, sodaß sich, da die Cholesterinkonzentration unter Ölzusatz auf die vorhergehende Diabeteskost bezogen wurde, in der zweiten Ölperiode ein stärkeres Absinken ergibt.

Tabelle V zeigt die graphische Darstellung der Mittelwerte der Cholesterinkonzentration aller ambulant erfaßten Patienten. In der groben Übersicht ist kaum eine Tendenz zur Abnahme der Serumcholesterinkonzentration unter den verschiedenen Ölkostformen sichtbar.

Alle möglichen Betrachtungen über die 21 ambulant behandelten Patienten können bei dem vorhandenen Zahlenmaterial nicht zu signifikanten Ergebnissen führen.

E) Besprechung der Ergebnisse.

I) Stationäre Behandlung.

a) Prozentuale Berechnung.

Die Ergebnisse der stationären Beobachtungszeit zeigen, daß unter beiden Ölsorten gesondert betrachtet weit über die Hälfte der erfaßten Patienten positiv im Sinne einer Cholesterinsenkung anspricht, und zwar unabhängig von der Höhe der Ausgangslage.

Gruppe B zeigt unter Sonnenblumen-EPL-Öl bei 77 % der erfaßten Patienten eine Cholesterinsenkung, Gruppe A dagegen unter reinem Sonnenblumenöl nur bei 69 %. Außerdem ergibt sich ein Unterschied in der Intensität des durchschnittlichen prozentualen Abfalles mit - 18 % in der Gruppe B zu - 11 % in der Gruppe A.

b) Statistische Berechnung.

Stationär erwies sich nach statistisch qualitativer Berechnung der Einfluß beider Ölkuren zusammen betrachtet für die 33 Patienten als hochsignifikant. Für Sonnenblumen-EPL-Öl gesondert betrachtet ergab sich ebenfalls ein qualitativ hochsignifikanter Abfall. Für reines Sonnenblumenöl zeigte sich der Cholesterinabfall qualitativ nicht signifikant.

Die quantitative statistische Betrachtung erbrachte bei der Gegenüberstellung aller Patienten vor der Behandlung zu allen Patienten nach der Behandlung keine signifikanten Unterschiede. Die nur mit Sonnenblumenöl behandelten Patienten zeigten ebenfalls keinen signifikanten

quantitativen Cholesterinabfall. Die mit Sonnenblumen-EPL-Öl beschickten Patienten ließen einen quantitativ signifikanten Abfall erkennen. Der durch Behandlung mit Sonnenblumen-EPL-Öl herbeigeführte stärkere Abfall gegenüber der Behandlung mit Sonnenblumenöl ist quantitativ nicht signifikant. Der höhere Abfall in der hypercholesterinämischen Ausgangsgruppe zu der normocholesterinämischen Gruppe unter Sonnenblumenöl ist nicht signifikant.

Jn dem durchgesehenen Schrifttum wird der EPL-Substanz allgemein kein cholesterinsenkender Einfluß auf Normausgangswerte zugeschrieben. Der durchschnittlich umfassendere und intensivere Senkungseffekt unter EPL-Zusatz zu dem Basisöl läßt sich nicht durch den kleinen Anteil (1Patient) an hypercholesterinämischen Ausgangswerten in dieser Gruppe erklären. --Sollte die „EPL"-Substanz in Kombination mit Sonnenblumenöl eine andere Wirkungsweise entfalten ?! --

Erschwerend für die Beurteilung der durchschnittlich intensivierenden Ansprechbarkeit unter EPL-Zusatz ist die Tatsache, daß es sich bei dieser Untersuchung um zwei verschiedene Kollektive handelt, wobei die unterschiedlichen individuellen Reaktionen unberücksichtigt blieben.

II) Ambulante Behandlung.

a) Prozentuale Berechnung.

Ambulant spricht der Cholesterinspiegel günstigstenfalls bei 48 % der untersuchten Probanden unter beiden Ölsorten positiv im Sinne eines

Abfalles an. Besonders die Tatsache, daß bei denselben Patienten eine Zweitverabfolgung des gleichen Öles keine reproduzierbaren Serumcholesterinwerte ergibt und daß die Cholesterinwerte der Diabetesvollkostperioden bei denselben Patienten außerordentlich schwanken, läßt an andere starke die Cholesterinkonzentration beeinflussende Faktoren denken. Für diesen Einfluß sind wohl insbesondere berufliche Überforderungen, häusliche Belastungen und ähnliche negative Umweltsmomente verantwortlich zu machen (sofern man diätetische Übertretungen ausschließt), die in der Klinik weitgehend entfallen.

Abschließend kann gesagt werden, daß der signifikante Abfall unter Sonnenblumen-EPL-Öl und der Abfall unter Sonnenblumenöl, die unter der stationären Behandlung festgestellt werden konnten, während der ambulanten Behandlungszeit durch die oben angeführten Umweltsfaktoren in Frage gestellt wurden.

Allgemein ließ sich feststellen, daß die Normocholesterinwerte bei Diabetikern nicht starr fixiert sind, sondern sich einer Senkung zugänglich zeigen.

Die wünschenswerte Normalisierung hypercholesterinämischer Werte bei ausreichend eingestellten Diabetikern durch polyensäurereiche Öle ist zum mindesten während eines geregelten stationären Aufenthaltes möglich.

Tabelle I.

Mittelwerte des Gesamtserumcholesterins in mg% aller erfassten Probanden unter verschiedenen Fettformen.

16 ♂ Pat. stat. 1 phas, u. amb. 2-3 phas. beobachtet;

stat.	Lebensalter	52	75	79	70	26	71	50	54	73	48	69	62	68	70	66	69
	Patienten	Ha	Te	Pae	Fle	Gla	Jff	Kri	Uo	Fes	Ry	Si	Lid	Jo	wa	Ro	Liss
	Freie Fettkost	249	184	158	155	244	202	233	256	183	230	226	218	290	233	244	202
	EPL-Sobl.-Öl	188	186	150	124	175	159	185	209	170	200						
	Sobl.-Öl											203	250	304	260	226	175
ambulant	Freie Fettkost	242	247	182	216	208	255	232	258	215	201						
	Sobl.-Öl							228	291	230	197	229	257	342	242	200	150
	Freie Fettkost							211	237	247	289	239	260	311	240	195	155
	EPL-Sobl.-Öl	219	288	188	212	204	347	221	236	215		237	208	255	246	205	170
	Freie Fettkost	348	418	245	264	242	265					230	260	323			
	Sobl.-Öl	245	308	160	242	200	300				207	228					
	Freie Fettkost	230	309	183	236						247						
	EPL-Sobl.-Öl	221	307	141	199						211						

5 ♂ Pat. stat. 1 phas. (ausser Na und ambulant 1 phas. beobacht.:

70	66	72	66	68
Grü	Bu	Schi	Step	Na
251	347	233	331	223
240				
	330	221	267	

273				
365	317	231	282	232
	340	235	295	237

8 ♂ Pat. nur stat. 1 phas. beobachtet:

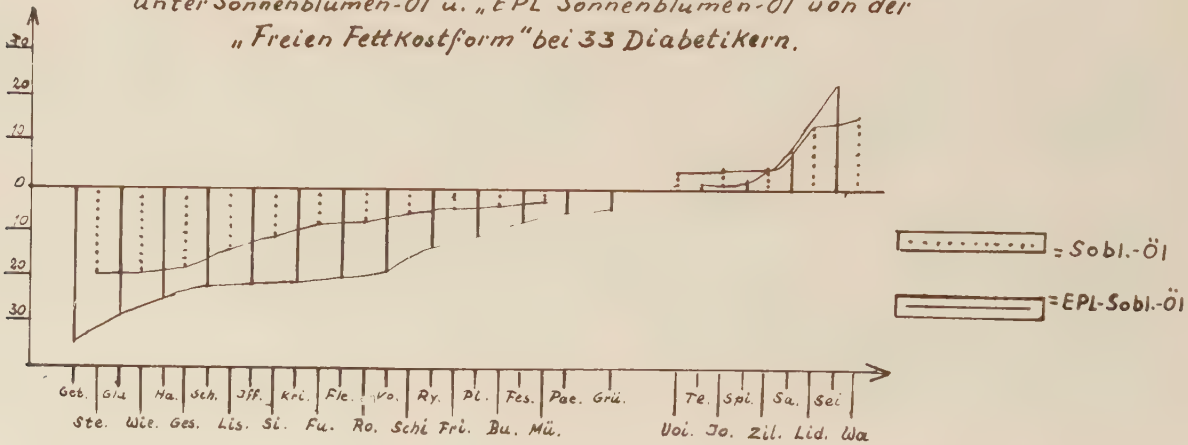
Lebensalter	75	70	75	51	40	74	69	58
Patienten	Di	Schw	Sei	Fu	Zill	Wie	Mu	Voi
Freie Fettkost	215	216	214	272	200	283	243	310
EPL-Sobl.-Öl	192	169	266					
Sobl.-Öl				251	211	229	238	324

5 ♀ Pat. nur stat. 1 phas. beobachtet:

65	72	64	71	55
Ges	Fri	Gel	Sa	Spi
304	290	319	219	206
		209	237	209
248	276			

Tabelle II

Stationär prozentuale Abweichung des Gesamtcholesterins unter Sonnenblumen-Öl u. „EPL" Sonnenblumen-Öl von der „Freien Fettkostform" bei 33 Diabetikern.



Prob.	Ste	Wie	Ges	Lis	Si	Fu	Ro	Schi	Fri	Bu	Mü
	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
So-Öl	19,3	19,1	18,9	13,4	10,2	7,7	7,4	5,2	4,8	4,0	2,0

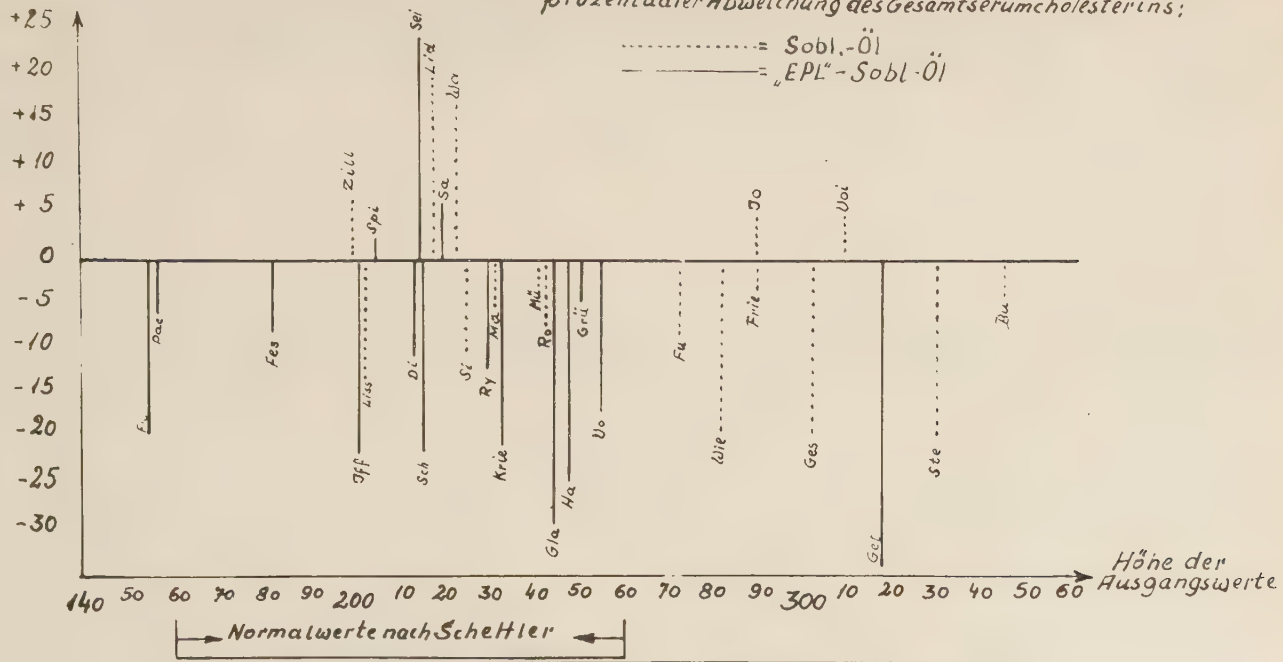
Voi	Jo	Zil.	Lid	Wa
+	+	+	+	+
4,5	4,8	5,5	14,7	16,6

Prob.	Get	Gla	Ha	Sch	Jff	Kri	Fle	Vo	Ry	Pl	Fes	Pae	Grü
	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
„EPL" So-Öl	34,5	28,3	24,5	21,8	21,3	20,6	20,0	18,4	13,0	10,7	7,1	5,1	4,4

Te	Spi	Sa	Sei
+	+	+	+
1,1	1,4	8,2	24,3

Tabelle III

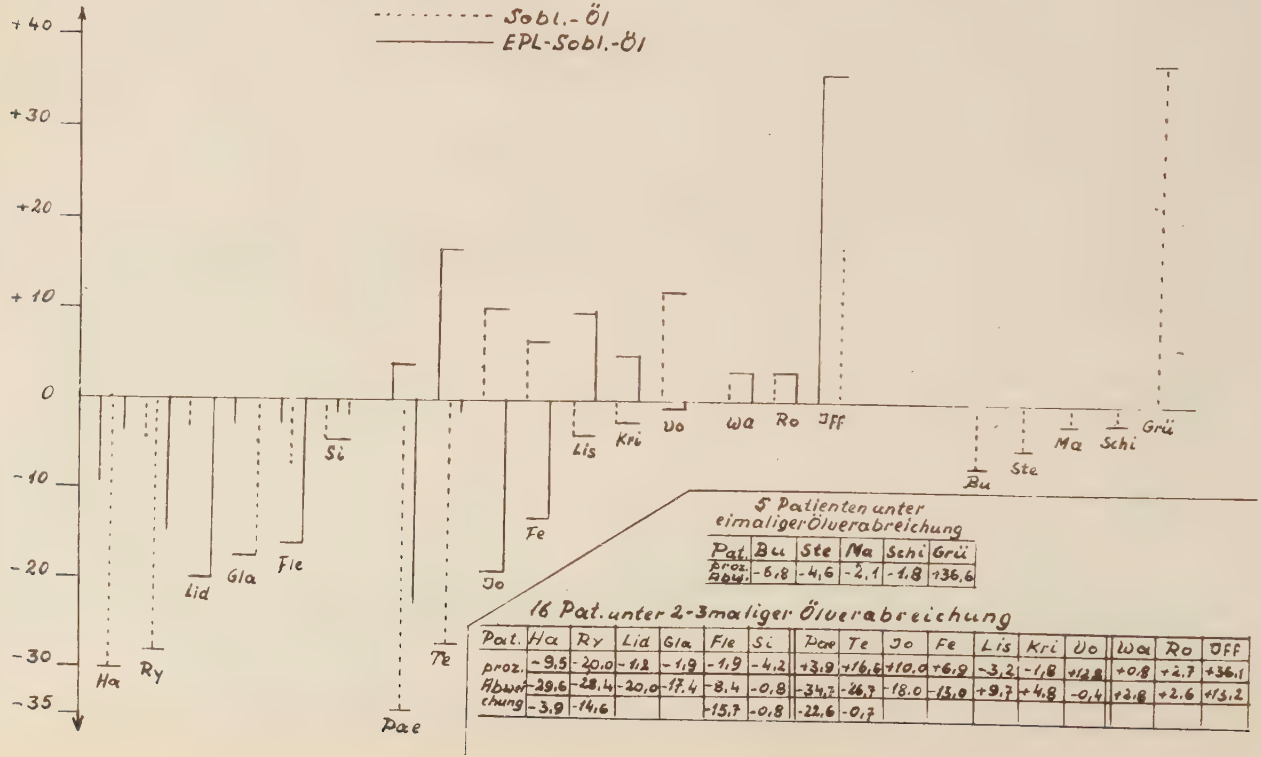
Stationär – Beziehung zwischen Höhe des Ausgangswertes (in mg %) prozentualer Abweichung des Gesamtserumcholesterins:



Patient	Bu	Ste	Voi	Ges	Jo	Frie	Wie	Fu	Ro	Mü	Schi	Si	Wa	Lid	Liss	Zill
Ausgangswerte	347	331	310	304	290	290	283	272	244	243	233	226	223	218	202	200
Prozent. Abweichung	-40	-19,3	+4,5	-18,6	+4,8	-4,8	-19,1	-7,7	-7,4	-2,0	-5,2	-10,3	+16,6	+14,7	-13,4	+5,5

Patient	Ge	Vo	Grü	Ha	Gla	Krie	Ry	Sa	Schw	Di	Sei	Spi	Jff	Te	Fes	Pae	Fle
Ausgangswerte	319	256	251	249	244	233	230	219	216	215	214	206	202	184	183	158	155
Prozent. Abweichung	-34,9	-18,4	-4,4	-24,5	-28,3	-20,6	-13,0	+8,2	-21,8	-10,7	+24,3	+4,4	-21,3	-1,1	-7,1	-5,1	-20,0

Ambulant prozentuale Abweichung des Gesamtserumcholesterins von der sog. „Freien Fettkost" (= 0-Linie) unter Sobl.-Öl und EPL-Sobl.-Öl bei 21 Patienten. Eine Säule stellt einen Pat. dar, Die Reihenfolge der Ölverabreichung ist von links nach rechts eingetragen.



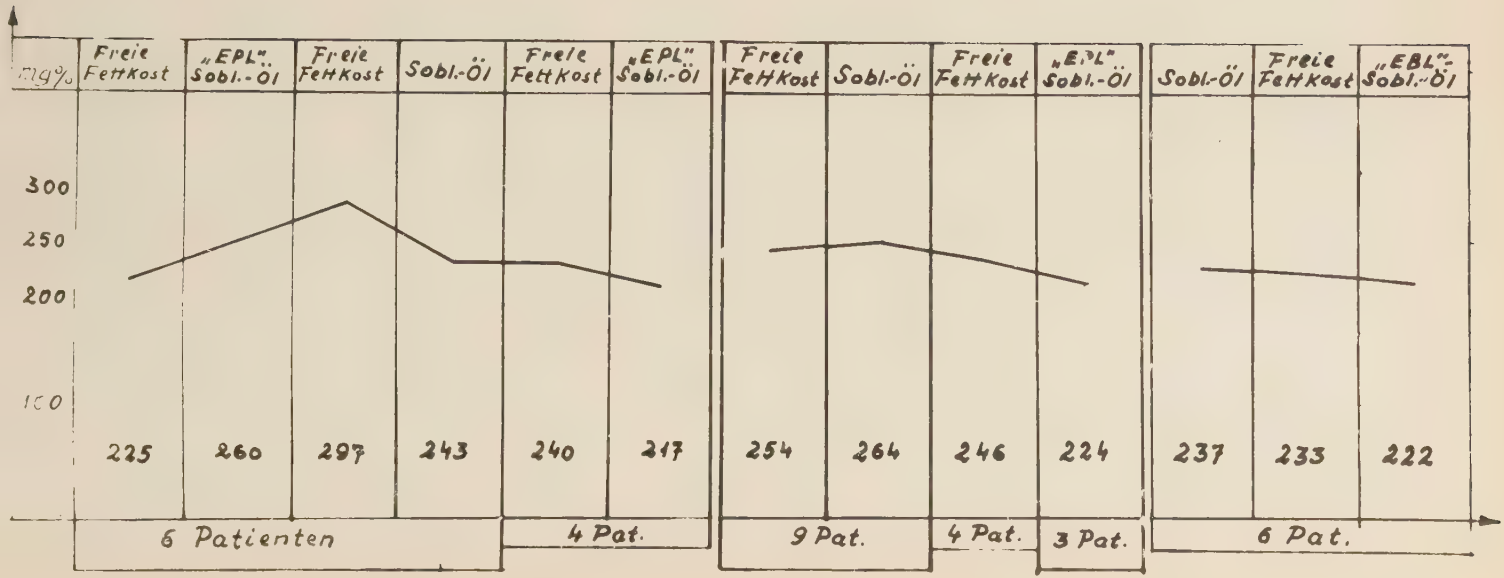
5 Patienten unter einmaliger Ölverabreichung

Pat.	Bu	Ste	Ma	Schi	Grü
proz. Abw.	-6,8	-4,6	-2,1	-1,8	+36,6

16 Pat. unter 2-3maliger Ölverabreichung

Pat.	Ha	Ry	Lid	Gla	Fle	Si	Pae	Te	Jo	Fe	Lis	Kri	Uo	Wa	Ro	Off
proz.	-9,5	-20,0	-1,2	-1,9	-1,9	-4,2	+3,9	+16,6	+10,0	+6,9	-3,2	-1,8	+12,8	+0,8	+2,7	+36,1
Abweichung	-29,6	-28,4	-20,0	-17,4	-8,4	-0,8	-34,2	-26,7	-18,0	-13,9	+9,7	+4,8	-0,4	+2,8	+2,6	+13,2
	-3,9	-14,6			-15,7	-0,8	-22,6	-0,7								

Mittelwerte der Gesamtserumcholesterinkonzentration in mg% von 21 ambulant erfassten Patienten, geordnet nach der Reihenfolge der Ölverabreichung.



L I T E R A T U R

Ahrens, E.H.; Hirsch, J.; Insull, W.; Tsaltus, Th.; Blomstrand, R. and Peterson, M.L.:
„The influence of dietary fats on serumlipid levels in man".
Lancet I, 943 (1957)

Anitschkow, N.: „Über die Atherosklerose der Aorta beim Kaninchen und über deren Entstehungsbedingungen".
Beitrag path. Anat. 24, 618 (1913)

Bansi, H.W.: „Diätetische Prophylaxe und Terapie der Arteriosklerose".
Nauheimer Fortbildungslehrgang 23, 89, (1958)

Beveridge, J.M.; Connel, W.F. and Mayer, G.A.:
„Dietary factors affecting the level of plasma cholesterol in humans: The role of fat".
Canad. J. Biochem. 34, 441 (1956)

Bloch, A.: „Das Cholesterin bei der Liebermann-Burchardschen Farbreaktion".
Biochem. Zeitschr. 257, 171 (1933)

Borchard, L.: „Die vegetativ hormonalen Fehlregulationen des Fettstoffwechsels".
Med. Wschr. 5, 453 (1951)

Böhle, E.; Biegler, R., und Hohnbaum, G.:
„Über Beziehungen zwischen Blutfettvermehrung, Konstitution und Lebensalter bei Arteriosklerosekranken".
Medizin. 664 (1958)

Bronte-Stewart, B.; Antonis, A.; Eales, L., and Brock, J.F.:
„Effects of feeding different fats on serum cholesterol level".
Lancet 521, I (1956)

Brückel, K.W.; Berg, D.; Berger, H.D.; Jobst, H.; Kommerell, B.; Krebs, M.; Schettler, G.:
„Fortschritte der Arteriosklerosefors chung".
Zeitschr.f.Kreislaufforschung v47 (1958)

Burr, G.O. und Burr M.M.:
„On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition".
J.Biol.Chem. 86, 587 (1930)

11) Bürger, M.: „Der Cholesterinhaushalt beim Menschen".
Ergeb.Inn.Med.Kinderheil 34, 585 (1928)

12) Bürger, M.: „Angiopathia diabetica. Konservative Behandlung des Zuckerbrandes".
Stuttgart 1954

13) Dirr, K. und Hoffmann, P.:
„Die Lipämie beim menschlichen Diabetes unter Insulinbehandlung und die Lipämie beim Aderlass von Kaninchen".
Z. ges. exp. Med. 100, 256 (1937)

14) Eggstein, M.: „Die Neutralfette im Blut und ihre Veränderung nach Zufuhr ungesättigter Fettsäuren".
Verh.dtsch.ges.inn.Med. 64, 156 (1958)

15) Eggstein, M.: „Zusammenhänge zwischen Ernährung und Gefässkrankheiten vom Standpunkt der Klinik".
Fortschr.Med. 77, 297 (1959)

16) Feigel, J.: „Über Cholesterinämie. 1.Mitteilg. Vergleichende Untersuchungen zur Methodik mit besonderer Berücksichtigung der colorimetrischen Verfahren".
Zeitschrift f.ges.exp.Med. 11, 178 (1920)

17) Friedmann, M.; Rosemann, H. and Carrol, V.:
„Changes in the serum cholesterol and blood clotting time in men subjected to cyclic variation of occupational stress".
Circulation 17, 852 (1958)

18) Gertler, M.M. and Lerman, J.:
„The interrelationshaps of serum cholesterol, cholesterolsesters and phospholipids in health and in coronary artery disease".
Circulation 2, 205 (1950)

19) Gordon, H.; Levis, B.; Eales, L., and Brook, J.F.:
„Dietary fat and cholesterol metabolism".
„Faecal elimination of bile acids and other lipids".
Lancet 1299, II (1957)

20) Gould, R.G.; Campbell, D.J.; Taylor, C.B.; Kelly, F.B.;Warren, J. and Davis, C.B.:
„Origen of plasma cholesterol using carbon".
Fed. Proc. 10, 191 (1951)

21) Gould, R.G.: „Lipid metabolism and atherosclerosis".
Amer.J.Med. 11, 209 (1951)

22) Gould, R.G.: „Sterol metabolism and its control".
Jn „„Symposium on atherosclerosis"".
National Academy of Sciences National Research Council,Washington, Publ.No.338, 153 (1955)

23) Grieshaber, H.: „Über Beziehungen des Blutcholesterins zum Kohlenhydratstoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus".
Z. klin. Med. 126, 404 (1934)

24) Groen, J.: „The effect of diet on the serum lipids of trappist and benedictine monks". P.147. Jn Sinclair, H.M.:Essential fatty acids IV. Jnternat. conf. an biochemical problems of lipids.
London Butterworth Sci. Publ. 1958

25) Hausberger, F.: „Die Pathophysiologie des Diabetes mellitus".
Ergeb. Jnn.Med.Kinderheil 3, 220 (1952)

26) Hinsberg und Merten:
„Chemische Bestimmungsmethoden im klinischen Laboratorium"
Urban & Schwarzenberg, München/Berlin (1952)

27) Hinsberg und Lang:
„Medizinische Chemie für den klinischen und theoretischen Gebrauch".
Urban & Schwarzenberg, München/Berlin (1951)

28) Jepson, E.M.: „Hypercholesterinämische Xanthomatose, Behandlung mit Maisöldiät".
Brit. med. J. 847, 5229 (1961)

29) Joel, E.: „Über spontane und experimentelle Lipämien".
Klin. Wschr. 1965, II (1924)

30) June, K. und Jukes, H.R.:
„Eine an ungesättigten Fetten reiche Diät".
Lancet 11, 312 (1961)

31) Katsch u.Kraineck: „Zur Physiologie und Pathologie des intermediären Fettstoffwechsels". VII. Mitteilung Hyperlipämie und Diabetes.
Klin. Wschr. 12, 436 (1939)

32) Kayeyama, R., und Morita, Y.:
„Therapeutische Erfahrungen mit Lipostabil bei einigen Hautkrankheiten".
Fortschr. d. Med. 77, 411 (1959)

33) Keys, A.: „The relation in man between cholesterol levels in the diät and in the blood".
Science 112, 79 (1950)

34) Keys, A.; Brozek, J.; Henschel, A.; Mickelsen, O.; Taylor, H.L.
„The biology of human starvation".
P.1385. Minneapolis-Minn.: University of Minnesota Press 1950.

35) Keys, A.; Miller, E.V.O.; Hayes, E.R.; Todd, R.L.:
„The concentration of cholesterol in the blood serum of normal men and its relation to age".
J. clin. Jnvest. 29, 1347 (1950)

36) Kingsbury, K.J. und Ward, R.J.:
„Diät und Arteriosklerose".
Brit. med. J. 1538, 5238 (1961)

37) Kinsell, L.W.; Michaelis, G.D.; Friskey, R.W.; Splitter, S.:
„Essential Fatty Acids, Lipid, Metabolism and Atherosclerosis".
Lancet 7016, 334 (1958)

38) Knüchel, F.: „Untersuchungen über die medikamentöse Beeinflussbarkeit der Serumlipoide bei der Arteriosklerose".
Therapiewoche 5, 570 (1955)

39) Kommerell, B., und Berger, H.W.:
„Untersuchungen zur Gerinnungsaktivität und Fibrinolyse bei alimentärer Lipämie".
Klin. Wschr. 37, 1029 (1959)

40) Kommerell, B.: „Verhalten der Serumlipide bei langfristiger Verabreichung von verschiedenen Ölen".
Medizin und Ernährung 1, 10 (1961)

41) Konttinen, A. und Rajasalmi, M.:
„Der Einfluss von starkem Zigarettenrauchen auf Triglyceride, freie Fettsäuren und Cholesterin im Anschluss an eine Mahlzeit".
Brit. med. J. 850, 5334 (1963)

42) Kröner, W.: „Zur quantitativen Bestimmung des freien und veresterten Cholesterins".
Schweiz. Med. Wschr. 138 (1935)

43) Küchmeister, H.; Goldeck, H., und Hammers, H.:
„Therapeutische Stoffwechselstudien bei der Arteriosklerose".
Med. Klin. 51, 1455 (1956)

44) Leupold, F., und Wieland, H.:
„Zur Diagnostik und Prophylaxe der Arteriosklerose".
Verh. dtsch. Ges. Jnn.Med. 64, 614 (1958)

45) Leupold, F.: „Beitrag zur Frage Fettstoffwechsel, Arteriosklerose und Diät".
Die Heilkunst 8 (1959)

46) Leupold, F.: „Prophylaxe der Gefässerkrankungen".
Therapiewoche 11, 167 (1961)

47) Lewy, A.D.: „Predictive value of lipoprotein and cholesterol determinations in diabetic patiens who developed cardiovascular complication".
Circulation 17, 14 (1958)

48) Malmros, H., und Wiegand, G.:
„Treatement of hypercholesteremia".
Minnesota Med. 38, 864 (1955)

49) Malmros, H., und Wiegand, G.:
„Effect on serum cholesterol of diets containing different fats".
Lancet 273, 1 (1957)

50) Matras, A.: „Hyperlipämische Xanthomatosen und ihre Behandlung mit Heparin".
Arch. klin. und exp. Dermatologie 203, 503 (1956)

51) Meuser, W.: „Über die Teilnahme des Blutplasmalogens an vegetativen Reaktionen".
Acta neuroveg. (Wien) 10, 485 (1955)

52) Nikolajew, W., und Krastelewski, S.:
„Über den Mechanismus der Farbreaktion nach Salkowski auf Cholesterin".
Biochem. Zeitschr. 220, 253 (1930)

53) Page, J.H., and Levis, L.A.:
„Lipoproteins, cholesterol and serum proteins as predictors of myocardial infarction".
Circulation 20, 1011 (1959)

54) Pezold, F.A.: „Alterswandlungen im Verhalten der Lipide und Lipoproteide und ihre Beziehung zur Arteriosklerose".
Verh. dtsch. Ges. Kreisl.Forschg. 24, 276 (1958

55) Pezold, F.A.: „Lipide und Lipoproteide im Blutplasma".
Springerverlag 1961

56) Polane, M.K.: „Über die Messung des Blutcholesterins".
Archiv für Dermatologie 174, 417

57) Pomeranze, J., and Kunkel, H.G.:
„Serum lipids in diabetes mellitus".
Proc. Amer. Diab. Ass., 10, 217 (1950)

58) Richterich und Lauber, K.:
„Bestimmung des Gesamtcholesterins im Serum".
Klin. Wschr. 24, 1252 (1962)

59) Roch, R., und Besser, R.:
„Modifikation de la cholesterinemie due aux restrictions alimentaires".
Schweiz. med. Wschr. 76, 385 (1946)

60) Rosenthal, F., und Patrzeck, F.:
„Über Cholesterinverarmung des Blutes unter dem Einfluss der Kriegsernährung".
Berl. klin. Wschr. 1919, S.793

1) Rutstein, D.D.; Jngenito, E.F.; Craig, J.M., and Martinelli, M.:
„Effects of linolenic and stearic acids on cholesterolinduced lipoid deposition in human aortic cells in tissue culture".
Lancet 545, I (1958)

2) Schettler, G.: „Untersuchungen zur quantitativen Bestimmung von Cholesterin in Blut und Organen".
Ärztl. Forschg. 1, 232 (1947)

3) Schettler, G., und Schmidt-Thomè , J.:
„Veränderungen des Lipidstoffwechsels beim Altern".
Z. physiol. Chem. 283, 63 (1948)

4) Schettler, G., und Schmidt-Thomè, J.:
„Zur Frage der Hypocholesterinämie bei chron. Mangelernährung".
Klin. Wschr. 463 (1948)

5) Schettler, G.: „Cholesterinbestimmung mit Capillarblut".
Klin. Wschr. 26, 280 (1948)

6) Schettler, G.: „Das Blutcholesterin beim Saftfasten".
Dtsch. Arch. Klin. Med. 196, 7 (1949)

7) Schettler, G.: „Zum Einfluss der Ernährung auf den Cholesteringehalt des Blutes".
Klin. Wschr. 565 (1950)

8) Schettler, G.: „Lipidosen".
Hdb. der Jnneren Medizin, Bd. VII 2 (1955)

9) Schettler, G.: „Der gegenwärtige Stand einer kausalen Arteriosklerosetherapie".
Medizin. 1247 (1955)

0) Schettler, G.: „Arteriosklerose".
Klin. d. Gegenw. 2, 275 (1956)

71) Schettler, G.: „Die Rolle der Blutfaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose".
Verh. dtsch. Gesellschaft für Patholog., 41. Tagung (1957)

72) Schettler, G.: „Arteriosklerose und Cholesterinstoffwechsel unter besonderer Berücksichtigung der Diätfrage". „Symposium über Arteriosklerose".
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 13, 301 (1957)

73) Schettler, G., und Eggstein, M.:
„Fett, Ernährung und Arteriosklerose".
Klin. Wschr. 702, 750 (1958)

74) Schettler, G.: „Die essentielle Hyperlipämie".
DMW. 83, 1 (1958)

„Arteriosklerose Ätiologie, Pathologie, Klinik und Therapie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961

76) Schettler, G.: „Lipid- und Lipoproteinspektrum bei Koronarkranken jugendlichen und mittleren Alters".
Sonderdruck

77) Schön, H.: „Zur Frage der Verwendung von Ölen in der diätetischen Therapie degenerativer Gefässerkrankungen. II. Mitteilung: Untersuchung über den Wirkungsmechanismus".
Med. Klin. 56, 260 (1960)

78) Schön, H.: „Einfluss des Nahrungsfettes auf die Klärung des Serumfettes".
Medizin und Ernährung 4, 77 (1961)

79) Schön, H.: „Cholesterinstoffwechsel", Teil II.
Medizin und Ernährung 12, 268 (1961)

80) Schön, H., und Zeller:
„Untersuchungen über die Wirksamkeit antiatherosklerotischer Präparate".
Med. Klinik 57, 1446 (1962)

81) Schrade, W.: „Beiträge zur Regulation des Fett- und Lipoidstoffwechsels".
Ergebn. Inn.Med. Kinderheilk. 62, 743 (1942)

82) Schrade, W.; Biegler, R., und Böhle, E.:
„Über den Gehalt des Blutes an ungesättigten Fettsäuren bei der Arteriosklerose und beim Diabetes".
Klin. Wschr. 36, 314 (1958)

83) bSchrade, W.; Biegler, R., und Böhle, E.:
„Die Veränderungen der essentiellen Fettsäuren des Blutes bei verschiedenen Krankheiten, ihre Bewertung und ihre Bedeutung für die Ernährung".
Schweiz. Med. Wschr. 89, 117 (1959)

84) Schroeder und Ochel:
„Zur therapeutischen Beeinflussung der Hypercholesterinämien".
Dtsch. Med. J. 7, 606 (1956)

85) Sinclair, H.M.: „Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis".
Lancet 270, 381 (1956)

86) Siperstein, M.D., und Guest, M.J.:
„Studies on the homeostatic control of cholesterol synthesis".
J. clin. Invest. 38, 1043 (1959)

87) Staub, H.: „Kohlehydratstoffwechsel, Insulin und Diabetes".
Basel 1956

88) Taylor, C.B.; Anderson, J.T., and Keys, A.:
„Physical activity, serum cholesterol and other lipids in man".
Proc. Sec. exp. Biol. (N.Y.) 95, 383 (1957)

89) Thurnherr, A.: „Klinische Erfahrungen in der Therapie der Arteriosklerose".
Therapiewoche 7, 116 (1956)

90) Veith, H.: „Atheromatosebehandlung durch physiologische Steigerung der Cholesterinausscheidung".
Medizin und Ernährung 1, 5 (1962)

91) Veith und Seckfort: „Die klinische Bedeutung der Plasmalipide". Med. Klin. 56 (1961)

92) Wachtel, U.: „Die Fettfrage in der modernen Diätetik". Medizin und Ernährung 5, 112 (1962)

93) Wagner, H.: „Lipoide, Lipoproteide und Glykoproteide bei Arteriosklerose unter besonderer Berücksichtigung des Diabetes mellitus". Der Jnternist 3, 154 (1961)

94) Wagner, H.: „Neue diagnostische Möglichkeiten der Lipidanalyse". Dtsch. Med. J. 20, 614 (1962)

95) Walker, W.J.; Lawry, E.Y.; Love, D.E.; Mann, G.V., Levine, S.A. and Stare, F.J.: „Effect of weigth reduction and caloric balance on serum lipoprotein and cholesterc levels". Amer. J. Med. 14, 654 (1953)

96) Wertlake, P.T.; Willcox, A.A.; Haley, M.I., and Peterson, J.E.: „Variation on serum lipids during mental and emotional stress". Circulation 18, 798 (1958)

97) Wiegand, H.: „Klinische Untersuchungen zur Arteriosklerosetherapie mit Lipostabil". Medizin. 24, 1581 (1957)

Am Ende dieser Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. med. Schettler für die Stellung des Themas und wertvolle Hinweise sowie Herrn Oberarzt Dr. med. Kommerell für viele Ratschläge und Anregungen.

Außerdem danke ich Herrn Chefarzt Dr. med. Buding (Städtisches Krankenhaus Berlin-Hohengatow) für seine organisatorische Hilfe und Unterstützung in allen Fragen der praktischen Durchführung dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich der ersten medizinisch-technischen Assistentin vom Labor des Städtischen Krankenhauses Berlin-Hohengatow, Frau Edith Nürenberg, für labortechnischen Beistand.

L e b e n s l a u f

Am 17. August 1930 bin ich als Tochter des Lehrers Kurt Fuleda in Berlin geboren.

Nach vierjährigem Grundschul- und achtjährigem Oberschulbesuch legte ich im Sommer 1950 das Abitur an der Kantschule in Berlin ab. Im Anschluß hieran begann ich im Herbst 1950 mit dem Medizinstudium an der Humboldt-Universität Berlin. Nach bestandenem Staatsexamen im Herbst 1956 absolvierte ich meine zweijährige Ausbildungszeit als Medizinalassistent an verschiedenen Kliniken Berlins und während dreier Monate am Kreiskrankenhaus Wittmund/Ostfriesland.

Von September 1959 bis August 1963 war ich als Assistenzärztin im Städtischen Krankenhaus Berlin-Hohengatow tätig und führte in den letzten zwei Jahren als Stationsarzt eine Diabetesstation.

Hier wurden von mir die Probanden für meine experimentelle Promotionsarbeit ausgewählt und auch die Cholesterinbestimmungen im Labor durchgeführt.

Zur Zeit bin ich auf einer Inneren-Station im Theodosius-Krankenhaus, Berlin, tätig und strebe die Facharztanerkennung für Innere-Medizin an.